

AUSSCHLUSS EINES
WACHSTUMSHORMONMANGELS
DURCH DOPPELTESTS

CHRISTINE OSWALD

*Diss
München
1905*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554826_0075

Aus dem Dr. von Hauner'schen Kinderspital der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. B. Hadorn

Ausschluß eines Wachstumshormonmangels
durch Doppeltests

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Christine Oswald

aus

Straubing

Jahr

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. O. Butenandt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. B. Hadorn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 09.07.1985

A U S S C H L U S S E I N E S
W A C H S T U M S H O R M O N M A N G E L S
D U R C H D O P P E L T E S T S

meinen Eltern

1. EINLEITUNG

Durch die radioimmunologischen Bestimmungsmethoden von Wachstumshormon (GH) im Serum ist es möglich geworden, die Funktion der Hypophyse bei Kindern mit Wachstumsstörungen direkt zu prüfen.

Nur bei einem kleinen Teil der Kinder mit auffälligem Minderwuchs, die dem Pädiater vorgestellt werden, liegt eine insuffiziente Sekretion an Wachstumshormon zugrunde (42). Der Anteil minderwüchsiger Kinder mit GH-Mangel liegt nach Butenandt (9) bei 8,5 %.

Wird bei Kleinwuchs tatsächlich eine unzureichende GH-Ausschüttung der Hypophyse als Ursache festgestellt, so kann der Ausfall von endogenem GH nur durch Zufuhr von exogenem GH kompensiert werden. Diese Patienten antworten auf Therapie meist mit einem kräftigen Wachstumsschub (23), während sonstige minderwüchsige Kinder (z. B. Ullrich-Turner-Syndrom, primordialer Zwergwuchs, small-for-date-Kinder, Achondrodysplasie) auf gleichwertige Dosen nicht mit einer zufriedenstellenden Wachstumsverbesserung reagieren (10). Zur Therapie eines GH-Mangels steht humanes Wachstumshormon zur Verfügung, welches jedoch sehr kostspielig ist, da es aus den Hypophysen Verstorbener gewonnen werden muß. Neuerdings wird biosynthetisches Hormon eingesetzt, welches dem menschlichen strukturell nahezu gleich ist.

Um minderwüchsige Kinder nicht einer spezifischen Therapie zu unterziehen, die ohnehin nur bei Patienten mit GH-Mangel echte Erfolgsaussichten in Form einer deutlichen Verbesserung der Wachstumsrate bietet, ferner, um das in begrenzter Menge verfügbare humane Wachstumshormon optimal einzusetzen, ist es notwendig, Kinder mit GH-Mangel von anderen minderwüchsigen Patienten mit normaler GH-Sekretion trennen zu können.

Eine sichere Unterscheidung von Zwergwuchsformen mit und ohne GH-Mangel erbringt allerdings nicht der einmalige Nachweis von GH, da die Plasmawerte des GH auch beim Gesunden die meiste Zeit des Tages sehr niedrig sind, bzw. unter der Nachweisbarkeitsgrenze liegen (5, 63, 76) und außerdem großen, spontanen Fluktuationen, abhängig von verschiedenen Einflüssen, unterworfen sind (4, 7). Vielmehr muß das GH nach Stimulierung bestimmt werden, wofür eine Reihe von physiologischen und pharmakologischen Tests entwickelt wurden.

Von vielen Autoren (11, 23, 56, 67, 69) wurde bisher die insulininduzierte Hypoglykämie als stärkster Sekretionsreiz zur GH-Ausschüttung der Hypophyse angesehen. Auch Clonidin, ein Medikament, das als Antihypertensivum breite klinische Verwendung findet, bewirkt in Abhängigkeit von der Dosierung (45) eine Stimulierung der GH-Sekretion.

Der Clonidin-Test soll verschiedenen Berichten zufolge hinsichtlich Zuverlässigkeit dem Insulin-Test sogar noch überlegen sein (26, 45, 69). Sehr häufig wird auch Arginin als Provokationsmethode eingesetzt.

Daneben finden noch eine ganze Reihe weiterer GH-Stimulationsmittel klinische Verwendung, z. B. die Glukagonbelastung, Propanololbelastung, Ornithininfusion, die orale Protein-, Glukose- und Fruktosegabe, Gaben von L-Dopa, Vasopressin, ACTH, Metopiron und Apomorphin.

All diese Provokationsmittel stellen pharmakologische Tests dar und geben nicht unbedingt Auskunft über die physiologische Sekretionsbereitschaft der Hypophyse. Als physiologische Reize zur GH-Ausschüttung gelten körperliche Belastung auf dem Fahrradergometer oder in Form von Treppensteigen, aber auch Schlaf. Man stellte nämlich fest, daß im sogenannten "slow-wave-Schlaf", entsprechend der Stadien D und E nach Dement (14), das Wachstumshormon im Plasma ansteigt.

Der größte GH-Gipfel tritt in der Regel bereits im ersten "slow-wave"-Stadium auf, welches sich 45 bis 90 Minuten nach Einschlafen einstellt (1, 7, 58, 62, 71, 79). GH-Bestimmung im Schlaf wurde deshalb als Screening-Test zum Ausschluß eines Wachstumshormonmangels empfohlen (16, 47, 79). Die Schwierigkeit bei all diesen GH-Stimulationsmethoden besteht darin, daß ihre Ergebnisse je nach Test einen mehr oder minder hohen Prozentsatz falsch negativer Resultate aufweisen. Denn zum einen kann die individuelle Empfindlichkeit für verschiedene Tests unterschiedlich sein, ja sie schwankt sogar bei ein und demselben Test von Tag zu Tag (24, 29, 74), auf der anderen Seite unterliegen die Sekretionsreize zahlreichen Störfaktoren, welche eine verminderte GH-Antwort zur Folge haben können.

Zum Beispiel reagieren adipöse Kinder auf zahlreiche Stimulationsmittel wie insulininduzierte Hypoglykämie, Arginin- und Clonidinbelastung mit einem verminderten GH-Anstieg (3, 45, 47). Ein guter Trainingszustand eines Probanden kann für eine reduzierte Wachstumshormonsekretion der Hypophyse nach Ergometrie verantwortlich sein (5). Alter und Geschlecht üben Einfluß auf die GH-Ausschüttung aus (18, 35, 49, 53, 60, 76), und zwar in der Form, daß Androgene und Östrogene die GH-Antwort auf Stimuli erhöhen können, weshalb bei präpubertären Kindern niedrigere GH-Anstiege erreicht werden als bei pubertären. Dies sind nur drei Beispiele aus einer Vielzahl von möglichen Faktoren, die die Wachstumshormonausschüttung modifizieren können.

Von vielen Autoren werden deshalb mindestens zwei unterschiedliche GH-Stimulationstests gefordert, um die Diagnose eines GH-Mangels als Ursache des Minderwuchses (23, 78) zu sichern. Klinische Daten, wie erniedrigte Wachstumsrate, verzögertes Knochenkernalter, sowie leichte Adipositas und ein "Puppengesicht" (8, 34) sind noch kein Beweis für Wachstumshormonmangel, da auch andere Minderwuchsformen gleiche Symptome aufweisen können.

Spontane hypoglykämische Zustände, verstärkte Insulinempfindlichkeit oder verlängerte Hypoglykämie nach Insulin-Test deuten auf einen Hypopituitarismus, treten jedoch nicht in jedem Fall auf (34, 38, 77). Unzureichende GH-Antworten auf sekretionsfördernde Reize unterstützen den Verdacht eines Wachstumshormonmangels.

Ziel dieser Arbeit ist es, die verschiedenen, an der Klinik verwendeten Testkombinationen miteinander zu vergleichen und der Frage nachzugehen, mit welchem der "Doppeltests" am häufigsten ein Wachstumshormonmangel ausgeschlossen werden konnte. Eine insuffiziente GH-Sekretion als Ursache des Minderwuchses schied dann aus, wenn wenigstens einer von beiden Tests oder im günstigsten Fall beide Tests ein positives Resultat erbrachten.

2. KRANKENGUT

An insgesamt 319 minderwüchsigen Kindern waren zusammenge-rechnet 732 GH-Stimulationen durchgeführt worden. Bei 242 Patienten wurden Doppeltests zur Prüfung der GH-Sekretionsfähigkeit der Hypophyse durchgeführt, bei 62 Kin- dern waren drei Tests notwendig und bei 15 Kindern sogar vier Tests.

Die Kinder wurden in zwei Gruppen eingeteilt:

2.1. Gruppe I = minderwüchsige Kinder ohne GH-Mangel

In diese Gruppe wurden Kinder aufgenommen, bei welchen durch mindestens eine der folgenden Untersuchungen ein ab- soluter Wachstumshormonmangel ausgeschlossen werden konnte:

- GH-Anstieg nach insulininduzierter Hypoglykämie über 8 ng/ml
- GH-Anstieg nach Arginininfusion über 8 ng/ml
- GH-Anstieg nach Clonidinverabreichung über 8 ng/ml
- GH-Bestimmung im Schlaf mit Werten über 6 ng/ml
- GH-Bestimmung nach Belastung auf dem Fahrradergometer mit Werten über 6 ng/ml
- GH-Bestimmung nach Belastung in Form von Treppensteigen mit Werten über 6 ng/ml
- Wachstumsrate im normalen Streubereich

268 wegen Minderwuchs vorgestellte Kinder konnten in diese Gruppe eingeordnet werden. Zum Beispiel waren Patienten mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung (KEV) oder fami- liärem Minderwuchs häufige Vertreter dieser Gruppe.

2.2. Gruppe II = minderwüchsige Kinder mit GH-Mangel

Die in diese Gruppe eingeteilten Kinder mußten folgende Kriterien erfüllen:

- erheblicher Minderwuchs mit Werten unterhalb der 3. Per-centile.
- GH-Anstieg unter 2 ng/ml nach mindestens zwei Provokations-testen
- verzögertes Knochenalter um mehr als zwei Jahre
- stark erniedrigte Wachstumsrate

Aufgrund dieser Kriterien wurden 51 Kinder der Gruppe des hypophysär bedingten Minderwuchses zugeordnet.

3. METHODIK

3.1. Treppentest

Die Kinder wurden nüchtern in die Klinik einbestellt. Vor Belastung wurde Blut zur GH-Bestimmung abgenommen. Anschließend wurde der Patient angehalten, zehn Minuten lang so schnell als möglich die Treppe eines Stockwerks in der Klinik hinauf und hinunter zu laufen. Fünf Minuten nach Beendigung der Belastung wurde erneut Blut zur GH-Bestimmung abgenommen, beide Blutproben dann zentrifugiert und das Plasma bei -20°C eingefroren.

3.2. Ergometrietest

Die Kinder wurden nüchtern in die Klinik einbestellt. Vor Belastung erfolgte eine erste Blutabnahme zur GH-Bestimmung mittels Punktion einer Armvene, ferner wurde die Pulsfrequenz bestimmt. Dann mußte das Kind zehn Minuten lang eine Leistung von zwei Watt pro Kilogramm Körpergewicht erbringen. Bei dem geeichten Fahrradergometer kann der Widerstand der Pedale auf fünf verschiedene Stufen eingestellt werden, ein roter Pfeil auf dem Ergometer signalisiert die jeweilige Leistung. Um es dem Kind zu erleichtern, eine ganz bestimmte Leistung, nämlich zwei Watt pro kg Körpergewicht zu erbringen, wurde eine Markierung in Höhe der geforderten Leistung angebracht, so daß das Kind nur noch darauf zu achten hatte, daß roter Pfeil und Markierung auf dem Ergometer zur Deckung kamen.

Nach zehnminütiger Arbeit erfolgte eine erneute Pulsfrequenzmessung und nach weiteren fünf Minuten wurde wiederum Blut abgenommen, zur GH-Bestimmung nach Belastung. Das Plasma beider Proben wurde abzentrifugiert und bis zur Hormonanalyse tiefgefroren.

3.3. GH-Bestimmung nach Schlaf

Alle Blutabnahmen erfolgten nachts. Die Kinder wurden nach dem Schlafengehen beobachtet und etwa 45 bis 90 Minuten nach dem Einschlafen geweckt. Es wurde sofort venöses Blut zur GH-Bestimmung abgenommen und in ein heparinisiertes Eppendorf-Hütchen gefüllt.

Der größte Teil der Kinder, die sich dem Schlaftest unterzogen, befand sich in stationärer Behandlung.

Einige der Patienten, bei denen in der Vergangenheit bereits ein Clonidin-Test durchgeführt worden war, wurden zu Hause aufgesucht, um mehr Daten der Testkombination Clonidin : Schlaf zur Verfügung zu haben. In diesen Fällen erfolgte genaue Absprache mit den Eltern hinsichtlich der Gewohnheiten des Kindes im Bezug auf Schlafengehen. Die Eltern wurden gebeten, das Kind an dem vereinbarten Abend nach dem Schlafengehen zu beobachten, denn es sollte zum Zeitpunkt der Blutabnahme etwa 1 Stunde geschlafen haben. Das Kind selbst, das über das Vorhaben zwar informiert war, sollte nicht wissen, welcher Abend für die Blutabnahme ausersehen war, da es sonst aus Erwartungsangst womöglich nicht eingeschlafen wäre.

Die Blutprobe wurde jeweils noch in der gleichen Nacht zur Klinik transportiert, dort zentrifugiert und das Plasma bis zur Hormonbestimmung eingefroren. Trotzdem muß mit einem Hormonverlust von bis zu 20 % gerechnet werden.

3.4. Insulintest

Die Kinder wurden morgens nüchtern in die Klinik einbestellt. Über eine Butterfly-Kanüle wurden 0,1 E Altinsulin pro Kilogramm Körpergewicht appliziert.

20 Minuten vor Insulinverabreichung wurde bereits eine Blutprobe abgenommen, um den Einfluß von Streß auf die GH-Sekretion auszuschließen. Weitere Blutproben folgten unmittelbar vor Insulingabe, sowie alle 20 Minuten während der folgenden zwei Stunden.

Durch Bestimmung des Blutzuckers in allen Proben konnte die Stärke der induzierten Hypoglykämie, sowie die Zeitdauer bis zum Wiederanstieg auf den Nüchternwert geprüft werden. Die für die GH-Bestimmung bestimmten Blutproben wurden anschließend zentrifugiert und das Plasma tiefgefroren.

3.5. Arginintest

Die Kinder wurden ebenfalls nüchtern einbestellt. 0,5 g Arginin-Hydrochlorid pro kg Körpergewicht wurde als 5 %-ige Lösung über 30 Minuten infundiert. Vor der Infusion, sowie anschließend alle 20 Minuten über zwei Stunden wurde Blut abgenommen; die Proben wurden zentrifugiert, das Plasma tiefgefroren und später auf Wachstumshormon untersucht.

3.6. Clonidintest

Die Kinder wurden nüchtern in die Klinik einbestellt. Nach Legen eines Butterfly-Katheters wurde nach wenigstens 30 Minuten Zeitabstand Clonidin in einer einzelnen oralen Dosis von 75 µg pro Quadratmeter Körperoberfläche verabreicht. Blutabnahmen erfolgten unmittelbar nach Clonidin-Einnahme, danach in 30 minütigem Abstand über ein Zeitintervall von zwei Stunden. Das Plasma der Blutproben wurde wiederum abzentrifugiert und bis zur GH-Bestimmung eingefroren.

3.7. Radioimmunassay für GH

Das Wachstumshormon wurde radioimmunologisch mit der Doppelantikörpermethode bestimmt. Es wurden folgende Reagenzien verwendet:

J 125 markiertes HGH

HGH-Standard, auf ± 10 % genau eingewogen.

HGH-Antiserum vom Meerschweinchen

Precipitating-Antiserum vom Kaninchen

Humanes Serum Albumin

Borat-Puffer 0,13 M; pH = 8,4; versetzt mit bovinem Serum Albumin.

Für die Eichkurve wurden Konzentrationen von 8, 4, 2, 1, 0,5 und 0,25 ng/ml Standard HGH hergestellt. Jede Plasma-
probe wurde doppelt angesetzt, wobei jeweils 0,1 ml Plasma
bzw. Plasmaverdünnung einpipetiert wurde.

Folgende Schritte wurden durchgeführt:

Inkubation von 0,1 ml Plasma + 0,1 ml humanem Serum Albumin
mit 0,1 ml HGH-Antiserum bei 37° C über 24 Stunden;
Inkubation mit J 125 - HGH bei 37° C über 18 Stunden;
Inkubation mit Precipitating - Antiserum bei 4° C über
18 - 24 Stunden

Die Trennung von freiem und gebundenem HGH erfolgte durch
Filtration, die mit einer Wasserstrahlpumpe vorgenommen
wurde. Dabei wurde zweimal mit Haemaccel^R nachgewaschen,
so daß sich nur noch das Precipitat auf dem Filter befand.
Die auf dem Filterblättchen verbliebene Aktivität wurde im
γ-Counter (Fa. Friessecke-Hoepfner) gemessen.

Der Variationskoeffizient in der Serie, getestet an einem
Mischserum mit einem mittleren Gehalt an GH von 16,6 ng/ml
betrug 5,2; der Variationskoeffizient bei Bestimmungen des
GH-Gehaltes im selben Mischplasma von Tag zu Tag 9,2 %.

Die GH-Bestimmungen wurden im endokrinologischen Labor der
Universitäts-Kinderklinik München durchgeführt.

4. ERGEBNISSE

Die GH-Stimulationsmethoden Treppensteigen, Ergometrie, Schlaf, Insulin, Arginin und Clonidin waren in den unterschiedlichsten Kombinationen als Doppel- oder Mehrfachtests durchgeführt worden.

Ausgehend von der Überlegung, daß bei den meisten Vertretern der Gruppe I, also bei minderwüchsigen Kindern ohne GH-Mangel nur deshalb ein zweiter oder dritter GH-Test durchgeführt worden war, weil die vorangegangene Methode versagt hatte und in Anbetracht der Tatsache, daß durch diesen Umstand die Quote ungenügender GH-Anstiege für jeden Test insgesamt überdurchschnittlich hoch war, mußte ein Trennungsprinzip dem Vergleich von Doppeltests zugrunde gelegt werden, welches diesen Einfluß mildert.

Wir nahmen eine Unterscheidung in der zeitlichen Abfolge der Tests vor:

Es traten Testkombinationen auf, wobei die einzelnen GH-Provokationen am gleichen Tag oder an zwei aufeinanderfolgenden Tagen erfolgten. Bei der Durchführung der einen GH-Stimulierung war das Ergebnis der anderen Methode nicht bekannt, es ist hier durchaus sinnvoll, die einzelnen Tests hinsichtlich positiver oder negativer Ergebnisse miteinander zu vergleichen.

Andererseits traten Testkombinationen auf, bei denen der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen GH-Stimulierungen einige Wochen betrug, und bei denen die zuerst durchgeführten Tests meist ein ungenügendes Ergebnis gezeigt hatten, so daß man sich zu einer weiteren GH-Provokation entschloß.

Ein Vergleich der einzelnen Tests hinsichtlich positiver oder negativer Resultate erscheint hier wenig sinnvoll, da auf diese Weise gerade die unzureichenden GH-Antworten herausgefiltert wurden und somit keine Aussage über die Zuverlässigkeit der jeweiligen Methode möglich wäre. Wir betrachteten deshalb bei diesen, in größeren zeitlichem Abstand erfolgten Doppeltests jeweils nur die letzte aller erfolgten GH-Stimulationen und ermittelten, ob diese in der Lage war, das meist negative Ergebnis der vorangegangenen Tests zu widerlegen und damit einen GH-Mangel auszuschließen.

Im folgenden wird also eine Trennung der Testkombinationen nach den vorgenannten Prinzipien vorgenommen.

4.1. Kombinationen mit geringem zeitlichen Abstand zwischen den einzelnen GH-Tests

4.1.1. Kombination Schlaf - Insulin

4.1.1.1. Minderwüchsige Kinder ohne Wachstumshormonmangel

Die Ergebnisse der GH-Bestimmung im Schlaf, sowie die Höchstwerte an GH nach insulininduzierter Hypoglykämie bei minderwüchsigen Kindern ohne GH-Mangel sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Eine entsprechende graphische Darstellung zeigt Abbildung 1.

Bei 36 Kindern war die Testkombination Schlaf - Insulin durchgeführt worden.

GH-Bestimmung im Schlaf erbrachte bei 27 Kindern Hormonspiegel über 6 ng/ml, der Mittelwert betrug bei ihnen 16,83 ng/ml (Bereich 6,0 ng/ml bis 39,6 ng/ml).

Sechs Kinder wiesen intermediäre GH-Werte zwischen 2 und 6 ng/ml auf und bei den restlichen drei Probanden wurden Hormonspiegel unter 2 ng/ml gemessen.

Der Insulin-Test bewirkte bei 29 Kindern einen GH-Anstieg über 8 ng/ml, der durchschnittlich erreichte Höchstwert betrug bei diesen Testpersonen 20,3 ng/ml (Bereich 8,0 ng/ml bis 40,8 ng/ml). Allerdings hatten zwei von diesen Kindern bereits einen sehr hohen Nüchternwert, so daß die insulininduzierte Hypoglykämie keinen weiteren Hormonanstieg auslöste.

Von den restlichen sieben Kindern erreichten sechs intermediäre GH-Werte zwischen 2 und 8 ng/ml, das Kind Nr. 33 schließlich zeigte nur einen unzureichenden Anstieg auf 1,65 ng/ml.

Von den "Versagern" im Insulin-Test, also jenen Probanden, die keinen GH-Anstieg über 8 ng/ml verzeichneten, erreichten drei keinen Blutzuckerabfall von 50 %.

Auf der anderen Seite waren unter den 29 Patienten, die ausreichende GH-Werte zeigten, auch vier Fälle, die ebenfalls keinen Blutzuckerabfall auf die Hälfte des Nüchternwerts aufwiesen.

Bei der Mehrzahl der Kinder (19 Fälle) stellte sich der GH-Gipfel im Zeitraum von 30 bis 60 Minuten nach Insulingabe ein.

Faßt man nun Schlaf- und Insulintest zusammen, so erreichten 22 Patienten in beiden Stimulationen gleichzeitig ein positives Resultat, nämlich Hormonwerte über 6 ng/ml bei GH-Bestimmung im Schlaf und Spiegel über 8 ng/ml nach Insulin.

Wenigstens einer von beiden Tests erbrachte sogar bei 34 Kindern ein positives Ergebnis, so daß es möglich war, mit der Testkombination Schlaf-Insulin in 34 von 36 Fällen einen Wachstumshormonmangel auszuschließen.

Tabelle 1: Minderwüchsige Kinder ohne Wachstumshormonmangel. **
GH-Bestimmung im Schlaf und Höchstwerte an GH nach insulininduzierter Hypoglykämie

Patient	Name	sex	Alter	GH im Schlaf	GH nach Insulin	Diagnose
Nr.		m/w	Jh;Mo	ng/ml	ng/ml	
1	A.S.	w	14; 2	3,9	33,0	Ullrich Turner
2	E.K.	m	11; 4	12,0	11,4	Syndrom KEV = konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
3	E.T.	m	13;11	11,7	21,8	fam. Minderwuchs
4	F.K.	m	7; 4	1,2	11,4	fam. Minderwuchs
5	F.D.	w	9; 5	10,8	7,5	KEV
6	F.D.	w	9; 1	10,8	4,4*	KEV
7	F.T.	m	11; 9	3,0	5,9	KEV
8	F.W.	m	12; 3	25,2	9,9	KEV
9	F.S.	w	12; 4	39,6	40,8	KEV
10	G.F.	m	15; 5	14,7	26,4	KEV
11	G.P.	w	12;11	6,6	13,2	KEV
12	J.C.	m	6; 0	5,1	9,0	fam. Minderwuchs
13	J.S.	w	13; 4	6,3	34,5	KEV
14	K.S.	m	5;11	19,4	27,6	KEV
15	K.M.	m	13; 7	7,2	2,3	KEV
16	K.W.	m	16; 3	10,0	3,5	fam. Minderwuchs

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 1:

Patient Nr.	Name	sex m/w	Alter Jh;Mo	GH im Schlaf ng/ml	GH nach Insulin ng/ml	Diagnose
17	K.A.	m	7; 7	18,8	19,2	KEV
18	L.E.	w	14; 6	32,6	18,2	fam. Minderwuchs
19	M.A.	w	10; 4	3,0	31,1	KEV
20	M.B.	m	3;11	1,8	8,1	KEV
21	M.J.	w	11; 8	27,3	34,9	fam. Minderwuchs
22	P.M.	w	10; 0	20,4	20,1	Hydrocephalus mit Minderwuchs
23	S.W.	m	4; 8	7,2	20,3	KEV
24	S.E.	m	7; 0	2,5	8,4	Cerebralschaden mit Minderwuchs
25	S.E.	w	8; 5	33,4	27,7*	Ulrich Turner Syndrom
26	S.A.	m	7; 2	32,6	32,1	fam. Minderwuchs
27	S.M.	m	14; 8	0,35	2,8	Rheumat. Arthritis
28	S.F.	m	13; 1	2,6	14,7	KEV
29	T.J.	m	14; 0	12,0	33,5	KEV
30	U.A.	m	7; 0	16,2	22,1	fam. Minderwuchs
31	V.R.	m	2; 1	7,8	8,0	fam. Minderwuchs
32	V.A.	w	12; 3	26,6	12,3	KEV

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 1:

Patient Nr.	Name	sex m/w	Alter Jh;Mo	GH im Schlaf ng/ml	GH nach Insulin ng/ml	Diagnose
33	W.J.	m	13; 1	11,7	1,65	KEV
34	W.N.	w	11; 6	6,0	8,0	Robinow Syndrom mit Minderwuchs
35	W.P.	m	11; 8	10,8	19,4	KEV
36	Z.G.	m	13;11	16,8	11,7	fam. Minderwuchs
Bereich				0,35-39,6	1,65-40,8	
Mittelwert				13,4	17,13	

* Kein Anstieg des GH über den Nüchternwert

** In Fällen wie z. B. bei Patient Nr. 7 mit niedriger GH-Sekretion in beiden Tests konnte dennoch ein Wachstumshormonmangel ausgeschlossen werden unter Berücksichtigung klinischer Befunde, wie z. B. der Wachstumsrate und weiterer pharmakologischer Tests.

4.1.1.2. Minderwüchsige Kinder mit GH-Mangel

An neun Kindern dieser Gruppe war die Testkombination Schlaf-Insulin in geringem zeitlichen Abstand durchgeführt worden.

Bei der GH-Bestimmung im Schlaf rangierten die gemessenen Werte zwischen 0 und 1,8 ng/ml. Der Mittelwert betrug 0,96 ng/ml.

Nach insulininduzierter Hypoglykämie fanden sich GH-Werte zwischen 0 und 1,9 ng/ml, der mittlere Höchstwert war 0,93 ng/ml.

Eine graphische Darstellung der GH-Werte nach Schlaf und Insulin in Gegenüberstellung zu den Verhältnissen bei Kindern der Gruppe I zeigt Abbildung 1.

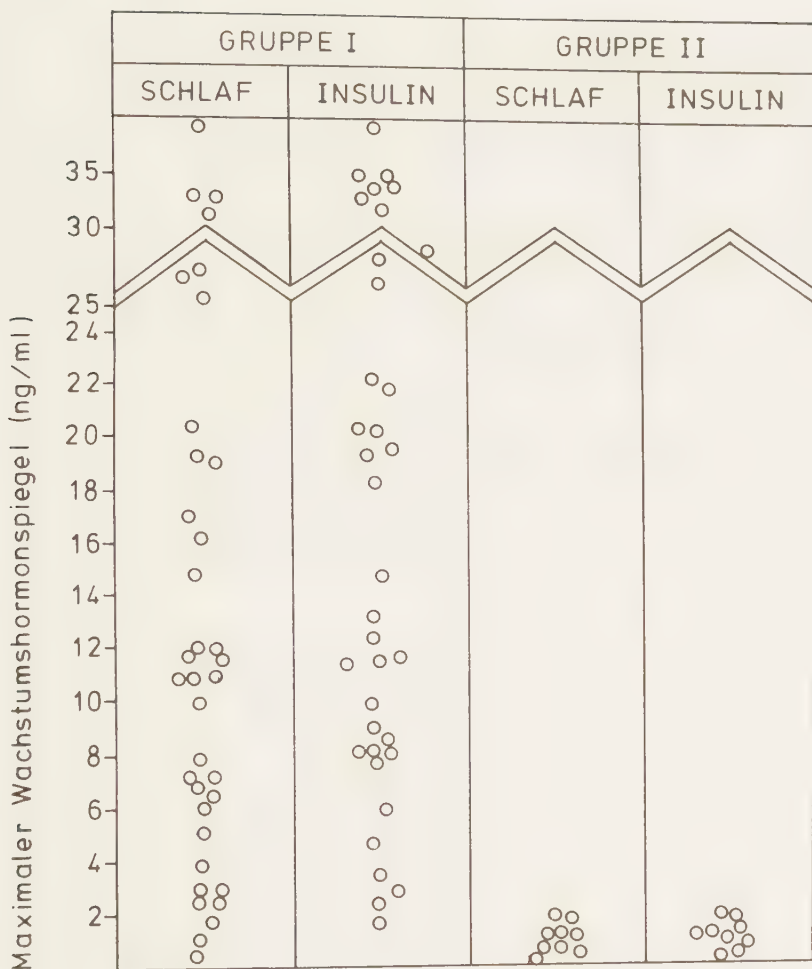


Abbildung 1:

GH-Bestimmung im Schlaf und Höchstwerte nach insulin-induzierter Hypoglykämie bei Kindern mit und ohne GH-Mangel

4.1.2. Kombination Schlaf - Treppensteigen

4.1.2.1. Minderwüchsige Kinder ohne GH-Mangel

Die Ergebnisse der GH-Bestimmung im Schlaf, sowie nach Belastung in Form von Treppensteigen gehen aus Tabelle 2 hervor.

Eine entsprechende graphische Darstellung zeigt Abbildung 2.

Dem Doppeltest Schlaf - Treppensteigen unterzogen sich 18 Kinder ohne GH-Mangel.

GH-Bestimmung im Schlaf erbrachte bei 10 Kindern Hormonspiegel über 6 ng/ml (Bereich 6,0 ng/ml bis 33,8 ng/ml). Der Mittelwert bei diesen Probanden betrug 11,96 ng/ml. Fünf Kinder wiesen intermediäre Werte zwischen 2 und 6 ng/ml auf und bei den restlichen drei Patienten wurden Hormonwerte unter 2 ng/ml gemessen.

Belastung in Form von Treppensteigen bewirkte bei sieben Kindern einen GH-Anstieg über 6 ng/ml, durchschnittlich erreichten diese Kinder einen Wert von 7,92 ng/ml (Bereich 6,7 ng/ml bis 9,9 ng/ml).

Intermediäre GH-Werte zwischen 2 und 6 ng/ml waren bei acht Patienten zu finden und die restlichen drei Kinder zeigten nach Belastung völlig insuffiziente GH-Antworten mit Werten unter 2 ng/ml.

Bei drei Probanden bewirkte die körperliche Belastung überhaupt keine GH-Sekretion. Sie zeigten vor dem Treppensteigen einen höheren Hormonwert als danach.

Tabelle 2: Minderwüchsige Kinder ohne Wachstumshormonmangel.
GH-Bestimmung im Schlaf und nach Treppensteigen.

Patient Nr.	Name	sex m/w	Alter Jh;Mo	GH im Schlaf ng/ml	GH nach steigen ng/ml	Treppen-	Diagnose
1	A.O.	m	10; 8	0,3	1,2		Still-Syndrom
2	D.H.	m	9; 3	5,3	0,9		KEV
3	G.A.	m	15; 1	5,4	4,1		Neurofibromatosis Recklinghausen
4	G.N.	m	7; 2	8,7	6,7		KEV
5	K.F.	m	12; 8	6,0	7,1		Rheumat. Arthritis
6	L.T.	m	2; 9	2,1	2,4		Wiskott-Aldrich- Syndrom
7	M.M.	m	6; 2	6,6	9,9		KEV
8	M.S.	w	9; 0	33,8	5,1		KEV
9	N.A.	m	5; 2	9,0	4,7*		KEV
10	P.B.	w	17; 0	24,5	4,2		M. Crohn mit somat. Retardierung
11	R.G.	w	12; 8	6,9	2,85*		Ullrich-Turner-Syn- drom
12	S.M.	w	18; 5	7,7	2,1		KEV

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 2:

Patient Nr.	Name	sex m/w	Alter Jh;Mo	GH im Schlaf ng/ml	GH nach Treppen- steigen ng/ml	Diagnose
13	S.C.	m	13; 0	8,3	7,1	fam. Minderwuchs
14	S.M.	m	14; 8	0,35	0,15*	Rheumat. Arthritis
15	T.A.	w	5; 6	3,9	2,7	KEV
16	F.F.	m	11; 3	2,3	9,2	KEV
17	W.T.	m	7; 2	0,9	8,4	KEV
18	W.A.	w	10; 3	8,1	7,1	Still-Syndrom
Bereich			0,3 - 33,8		0,15 - 9,9	
Mittelwert			7,79		4,77	

* Vor Belastung höherer GH-Wert als danach

Die Zusammenfassung von Schlaf- und Treppentest ergibt bei unseren Probanden folgendes Resultat:

Fünf Kinder antworteten auf beide Sekretionsreize mit einer ausreichenden GH-Ausschüttung, nämlich über 6 ng/ml in beiden Tests. Zumindest eine von beiden Stimulationsmethoden hatte in 12 Fällen zu einem positiven Ergebnis geführt, so daß es mit der Testkombination Schlaf - Treppensteigen bei 12 von 18 Kindern gelang, einen GH-Mangel als Ursache des Minderwuchses auszuschließen.

4.1.2.2. Minderwüchsige Kinder mit GH-Mangel

An drei Kindern dieser Gruppe war die Testkombination Schlaf - Treppensteigen in geringem zeitlichen Abstand durchgeführt worden.

Bei der GH-Bestimmung im Schlaf bewegten sich die gemessenen Werte zwischen 0,4 und 1,5 ng/ml, der Mittelwert betrug 0,77 ng/ml.

Körperliche Belastung in Form von Treppensteigen löste GH-Anstiege auf Werte zwischen 0,8 und 1,9 ng/ml aus, durchschnittlich 1,27 ng/ml.

Eine graphische Darstellung der GH-Werte nach Schlaf und Treppensteigen in Gegenüberstellung mit den Verhältnissen bei Kindern ohne GH-Mangel zeigt Abbildung 2.

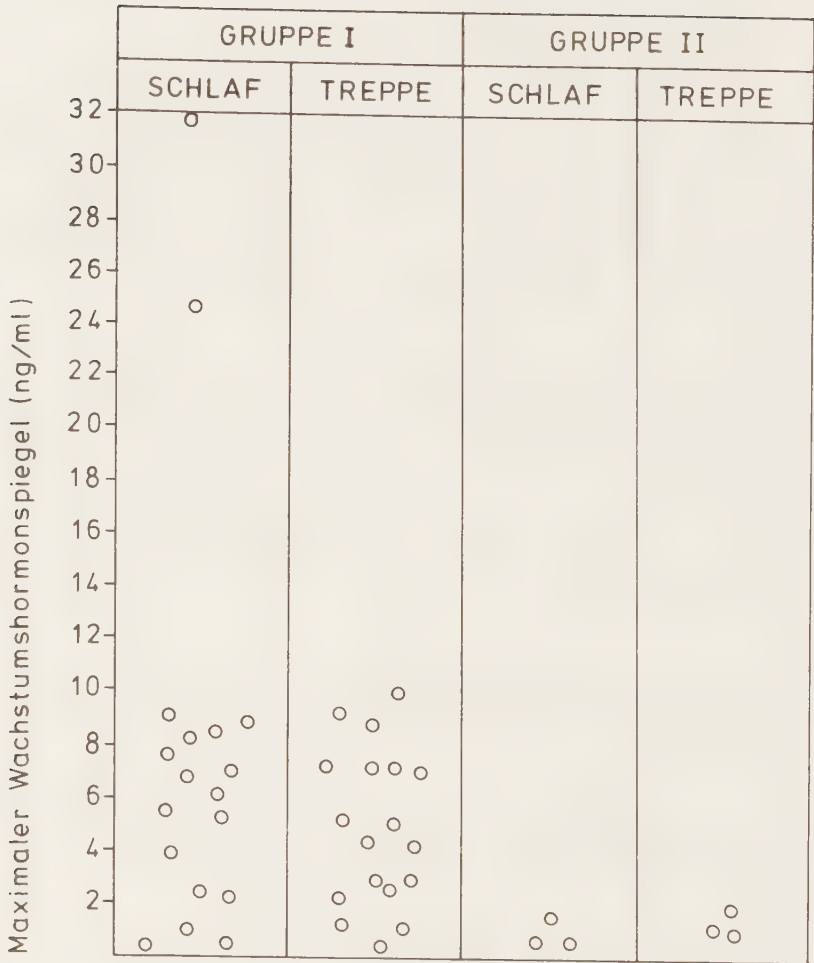


Abbildung 2:

GH-Bestimmung im Schlaf und nach Belastung in Form von Treppensteigen bei Kindern ohne und mit GH-Mangel

4.1.3. Kombination Treppe - Insulin

4.1.3.1. Minderwüchsige Kinder ohne GH-Mangel

Die Ergebnisse der GH-Bestimmung nach körperlicher Belastung in Form von Treppensteigen und nach insulininduzierter Hypoglykämie bei Kindern ohne GH-Mangel sind in Tabelle 3 ersichtlich.

Die Höhe der GH-Anstiege in beiden Tests im Vergleich zueinander zeigt Abbildung 3.

Zehn Kinder wurden mit dem Doppeltest Treppe - Insulin auf das GH-Sekretionsvermögen der Hypophyse geprüft.

Die GH-Bestimmung nach Treppensteigen konnte bei keinem der Kinder einen Hormonwert über 6 ng/ml nachweisen. Sechs Patienten erreichten intermediäre Spiegel zwischen 2,0 und 5,6 ng/ml. Die restlichen vier verzeichneten GH-Anstiege auf Werte unter 2 ng/ml.

Im Insulin-Test zeigten sieben von zehn Kindern GH-Gipfel über 8 ng/ml (Bereich 9,0 ng/ml bis 16,8 ng/ml), der durchschnittliche Höchstwert bei diesen Probanden betrug 12,02 ng/ml. Allerdings wiesen zwei von diesen sieben Kindern bereits einen sehr hohen Nüchternwert von 16,8 bzw. 11,0 ng/ml auf, so daß die nachfolgende insulininduzierte Hypoglykämie keinen GH-Anstieg mehr auslöste. Die restlichen drei Patienten erreichten geringe GH-Ausschüttung mit Werten zwischen 3,4 und 4,5 ng/ml.

Obwohl der Treppentest in sämtlichen zehn Fällen versagt hatte, konnte trotzdem bei sieben Kindern ein GH-Mangel mit Sicherheit ausgeschlossen werden, da diese im Insulin-Test ausreichende GH-Ausschüttung gezeigt hatten.

Tabelle 3: Minderwüchsige Kinder ohne GH-Mangel
 GH-Bestimmung nach Treppensteigen und Höchstwerte an GH
 nach insulininduzierter Hypoglykämie.

Patient Nr.	Name	sex m/w	Alter Jh;Mo	GH nach Treppenst. ng/ml	GH nach Insulin ng/ml	Diagnose
1	H. E.	w	10; 1	0	16,5	KEV
2	H.H.	m	11; 8	5,6	4,5	KEV
3	K.J.	m	11; 1	3,0	9,0	Rheumat. Arthritis
4	K.F.	m	10; 2	1,65	12,3	
5	R.J.	m	7; 3	1,5	9,6	KEV
6	R.M.	m	14; 1	2,1	9,0	KEV
7	S.S.	m	5; 2	2,0	11,0*	KEV
8	S.W.	m	14; 11	3,3	3,45	KEV
9	S.J.	m	6; 3	0,6	4,5	KEV
10	W.G.	m	7; 0	2,8	16,8*	KEV
Bereich		0 - 5,6		3,45 - 16,8		
Mittelwert		2,25		9,66		

* Patienten wiesen sehr hohen Nüchternwert auf und erreichten nach insulininduzierter Hypoglykämie keinen weiteren GH-Anstieg mehr.

4.1.3.2. Minderwüchsige Kinder mit GH-Mangel

Viermal war an Vertretern dieser Gruppe die Testkombination Treppe - Insulin angewendet worden.

Die GH-Stimulation mittels Treppensteigen bewirkte bei drei Patienten überhaupt keinen GH-Anstieg über den Basalwert von 0, 0,4 bzw. 0,6 ng/ml hinaus, das vierte Kind erreichte nach Belastung einen minimalen GH-Anstieg auf 0,6 ng/ml. Durchschnittlich wurde nach Belastung ein GH-Wert von 0,4 ng/ml gefunden.

Die insulininduzierte Hypoglykämie erbrachte minimale Hormonanstiege auf Werte zwischen 0,6 und 1,75 ng/ml, der durchschnittliche Höchstwert betrug 0,7 ng/ml.

Eine graphische Darstellung der GH-Werte nach Treppensteigen und Insulin in Gegenüberstellung mit den Verhältnissen bei nicht hypophysären Minderwüchsigen zeigt Abbildung 3.

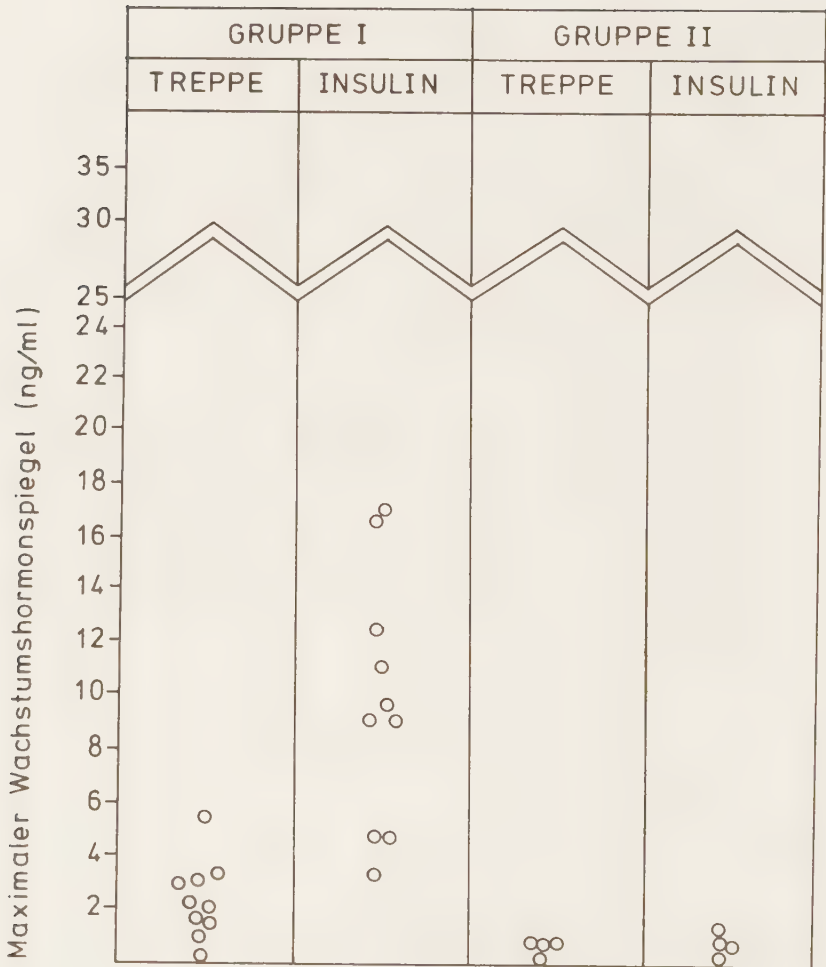


Abbildung 3:

GH-Bestimmung nach Belastung durch Treppensteigen und GH-Höchstwerte nach insulininduzierter Hypoglykämie bei Kindern ohne und mit GH-Mangel

4.1.4. Kombination Ergometer - Insulin

4.1.4.1. Minderwüchsige Kinder ohne GH-Mangel

Die Ergebnisse der GH-Bestimmung nach Belastung, sowie nach insulininduzierter Hypoglykämie sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Die Höhe der GH-Anstiege nach beiden Stimuli im Vergleich zueinander zeigt Abbildung 4.

Fünf Kinder ohne GH-Mangel unterzogen sich dem Doppeltest Ergometrie - Insulin.

Belastung auf dem Fahrradergometer bewirkte bei vier Kindern GH-Anstiege über 6 ng/ml (Bereich 6,7 ng/ml bis 31,5 ng/ml). Der Mittelwert nach Belastung betrug bei diesen Probanden 14,9 ng/ml.

Das fünfte Kind erreichte einen intermediären Wert von 2,25 ng/ml.

Der Insulintest erbrachte bei ebenfalls vier Kindern sehr gute Hormonausschüttung mit einem Durchschnittshöchstwert von 17,12 ng/ml. (Bereich 9,9 ng/ml bis 26,7 ng/ml)

Patient Nr. 2 zeigte einen etwas erhöhten Nüchternwert von 5,7 ng/ml und erreichte während der insulininduzierten Hypoglykämie keine Zunahme der GH-Sekretion.

Drei von den fünf Patienten antworteten auf beide Sekretionsreize mit einer ausreichenden Hormonausschüttung, nämlich über 6 ng/ml beim Ergometrie- und über 8 ng/ml beim Insulintest.

Ferner gelang es in allen fünf Fällen, einen GH-Mangel als Ursache des Minderwuchses auszuschließen, da zumindest einer von beiden Tests zu einem positiven Resultat führte.

Tabelle 4: Minderwüchsige Kinder ohne GH-Mangel.
GH-Bestimmung nach Belastung auf dem Fahrradergometer und Höchstwerte nach insulin-
induzierter Hypoglykämie.

Patient Nr.	Name	sex m/w	Alter Jh;Mo	GH nach Ergometer ng/ml	GH nach Insulin ng/ml	Diagnose
1	C.K.	m	11;11	11,5	10,9	fam. Minderwuchs
2	G.K.	m	12; 2	6,7	5,7*	KEV
3	R.A.	w	4; 2	31,5	21,0	KEV
4	S.C.	m	9; 8	2,25	26,7	KEV
5	W.E.	w	15; 1	- 9,9	9,9	fam. Minderwuchs
Bereich				9,9 - 31,5	5,7 - 26,7	
Mittelwert				12,37	14,84	

* Erhöhter Nüchternwert und während insulininduzierter Hypoglykämie
keine weitere GH-Sekretion

4.1.4.2. Minderwüchsige Kinder mit GH-Mangel

Drei Kinder dieser Gruppe unterzogen sich der Testkombination Ergometer - Insulin.

Die Belastung auf dem Fahrradergometer führte zu minimalen GH-Anstiegen auf Werte zwischen 0,3 und 0,6 ng/ml, im Mittel auf 0,5 ng/ml.

Nach insulininduzierter Hypoglykämie wurden Hormonhöchst-mengen zwischen 0 und 1,9 ng/ml gemessen, durchschnittlich 0,97 ng/ml.

Die graphische Darstellung der GH-Werte nach Ergometrie und Insulin in Gegenüberstellung zu den Verhältnissen bei Vertretern der Gruppe I zeigt Abbildung 4.

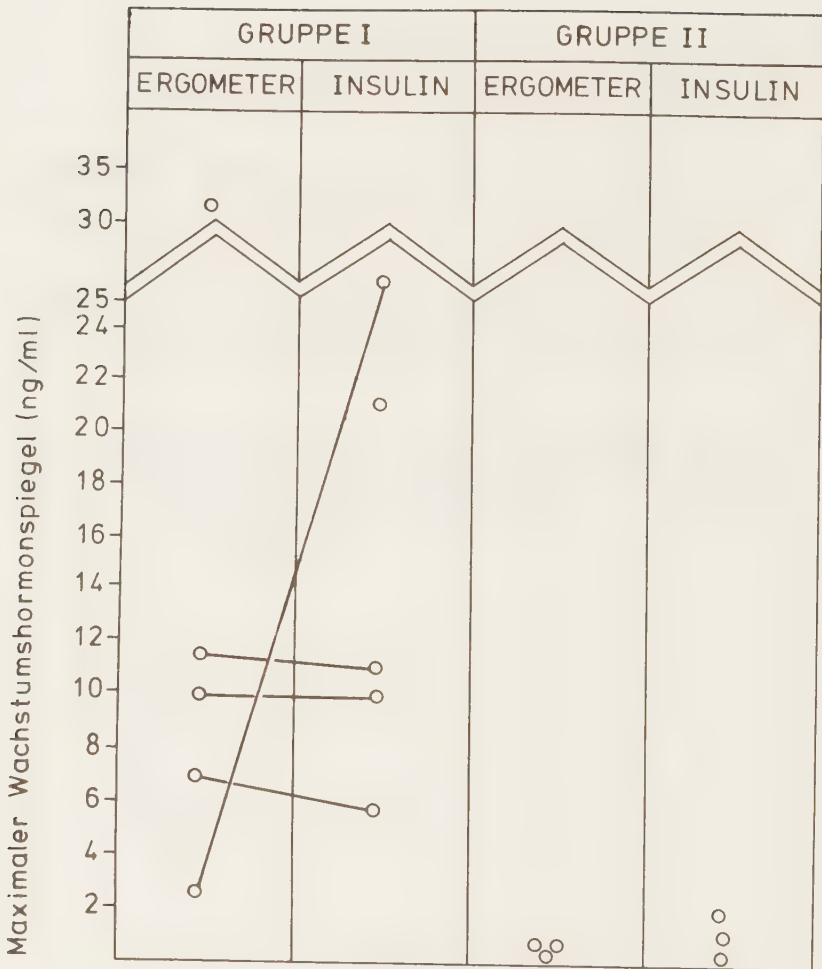


Abbildung 4:

GH-Sekretion nach Belastung auf dem Fahrradergometer und Höchstwerte nach insulininduzierter Hypoglykämie bei Kindern ohne und mit GH-Mangel

Die jeweils miteinander verbundenen GH-Werte entsprechen den GH-Antworten des betreffenden Patienten auf die beiden Stimulationsmethoden.

4.1.5. Kombination Insulin - Arginin

4.1.5.1. Minderwüchsige Kinder ohne GH-Mangel

Die Ergebnisse der GH-Bestimmung nach insulininduzierter Hypoglykämie, sowie nach Arginin-Provokation sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Die Höhe der GH-Anstiege nach beiden Stimuli im Vergleich zueinander zeigt Abbildung 5.

An sechs Kindern ohne GH-Mangel war die Testkombination Insulin - Arginin durchgeführt worden.

Nach Insulin-Provokation boten zwei Kinder Hormongipfel über 8 ng/ml. Die erreichten Hormonwerte lagen bei 9 bzw. 15,4 ng/ml. Die vier restlichen Kinder zeigten intermediäre GH-Werte zwischen 2,6 und 5 ng/ml.

Arginininfusion führte nur bei einem Probanden zu einer GH-Sekretion über 8 ng/ml, ein weiteres Kind wies bereits vor Belastung einen sehr hohen Nüchternwert von 18 ng/ml auf, so daß durch Arginin-Provokation kein weiterer Anstieg mehr ausgelöst werden konnte.

Intermediäre GH-Werte zwischen 2,4 und 3,7 ng/ml waren bei zwei Patienten zu finden und die beiden übrigen Kinder verzeichneten nach Argininstimulation eine völlig unzureichende GH-Ausschüttung unter 2 ng/ml.

In beiden Tests gleichzeitig antwortete keiner der Probanden mit einem positiven Resultat, doch gelang es in vier von sechs Fällen, einen GH-Mangel auszuschließen, da wenigstens eine der beiden Stimulationsmethoden eine GH-Ausschüttung über 8 ng/ml bewirkt hatte.

Tabelle 5: Minderwüchsige Kinder ohne GH-Mangel.

Höchstwerte nach insulininduzierter Hypoglykämie und nach Argininprovokation.

Patient Nr.	Name	sex m/w	Alter Jh;Mo	GH nach Insulin ng/ml	GH nach Arginin ng/ml	Diagnose
1	B.T.	m	7; 2	2,6	1,8	fam. Minderwuchs
2	J.C.	w	7; 3	3,5	18*	Fanconi Anämie
3	J.M.	m	6; 4	15,4	2,4	KEV
4	M.S.	w	13; 2	3,0	3,7	M. Cushing
5	R.R.	m	16; 2	5,0	8,5	KEV
6	W.T.	m	8; 8	9,0	1,1	KEV
Bereich			2,6 - 15,4		1,1 - 18	
Mittelwert			6,41		5,97	

* Hoher Nüchternwert und keine Steigerung durch Argininprovokation

4.1.5.2. Minderwüchsige Kinder mit GH-Mangel

Dreizehn Kinder dieser Gruppe wurden mit der Testkombination Insulin-Arginin auf GH-Sekretionsfähigkeit der Hypophyse geprüft.

Im Insulintest wurden GH-Höchstwerte zwischen 0 und 2,0 ng/ml, im Mittel 1,57 ng/ml gefunden.

Nach Argininprovokation zeigten die dreizehn Probanden insuffiziente GH-Anstiege auf Werte zwischen 0,5 und 2,0 ng/ml, im Mittel auf 1,13 ng/ml.

Eine graphische Darstellung der GH-Werte nach Insulin und Arginin zeigt Abbildung 5.

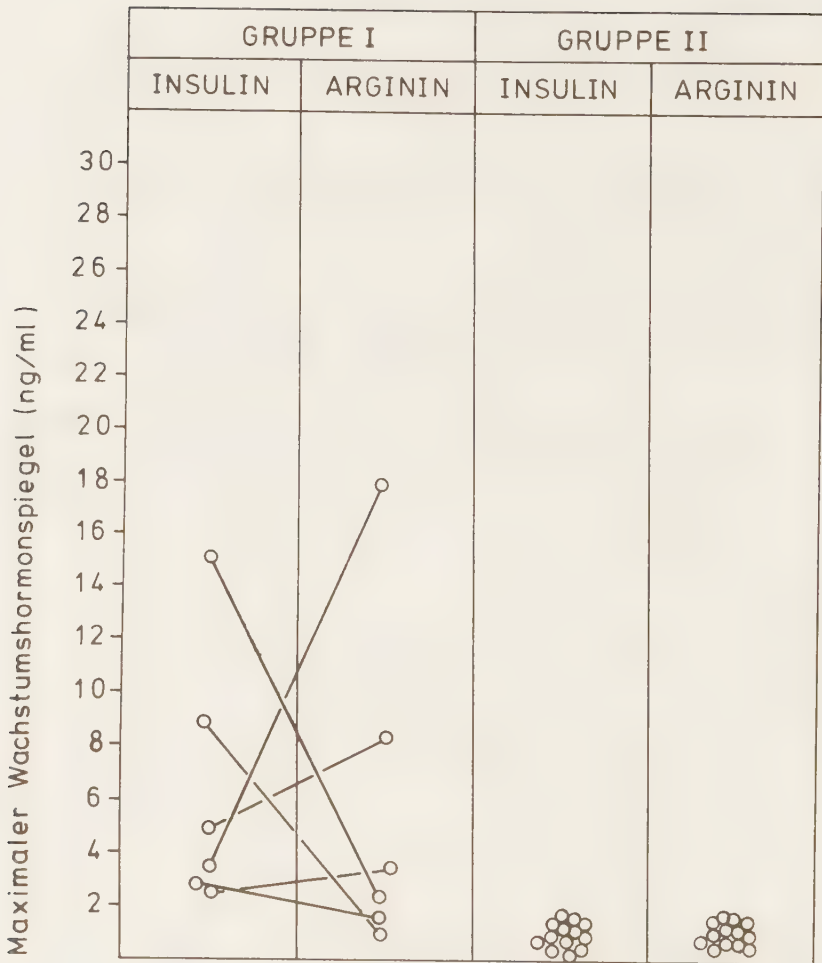


Abbildung 5:

GH-Höchstwerte nach insulininduzierter Hypoglykämie und nach Arginininfusion bei Kindern ohne und mit GH-Mangel

Die jeweils miteinander verbundenen GH-Werte entsprechen den GH-Antworten des betreffenden Patienten auf die beiden Stimulationsmethoden.

4.1.6. Kombination Schlaf - Arginin

4.1.6.1. Minderwüchsige Kinder ohne GH-Mangel

Die Ergebnisse der GH-Bestimmung im Schlaf, sowie die Höchstwerte nach Arginin-Provokation bei Kindern ohne GH-Mangel gehen aus Tabelle 6 hervor.

Eine entsprechende graphische Darstellung zeigt Abbildung 6.

An fünf Kindern ohne GH-Mangel war die Testkombination Schlaf - Arginin durchgeführt worden.

Die GH-Bestimmung im Schlaf erbrachte bei drei Kindern GH-Werte über 6 ng/ml, im Mittel 8,47 ng/ml (Bereich 7,4 bis 10,5 ng/ml). Bei den restlichen zwei Testpersonen wurden intermediäre GH-Spiegel von 2,0 bzw. 4,0 ng/ml festgestellt.

Bei zwei Kindern bewirkte die Arginininfusion einen Wachstumshormonanstieg auf über 8 ng/ml, sie erreichten Werte von 10,4 bzw. 17,6 ng/ml, was einem Durchschnitt von 14 ng/ml entspricht. Die restlichen drei Kinder zeigten intermediäre Werte zwischen 2 und 6 ng/ml.

Faßt man beide Tests zusammen, so antwortete nur ein Patient auf beide Stimulationsmethoden mit einem positiven Resultat, nämlich mit Hormonwerten über 6 ng/ml im Schlaf- und über 8 ng/ml im Arginintest.

Jedoch gelang es in vier von den fünf Fällen, einen GH-Mangel auszuschließen, da wenigstens einer von beiden Sekretionsreizen eine ausreichende GH-Freisetzung auslöste hatte.

Tabelle 6: Minderwüchsige Kinder ohne GH-Mangel.

GH-Bestimmung im Schlaf und Höchstwerte an GH nach Argininprovokation

Patient Nr.	Name	sex m/w	Alter Jh;Mo	GH im Schlaf ng/ml	GH nach Arginin ng/ml	Diagnose
1	G.T.	m	6; 6	7,5	2,1	fam. Minderwuchs
2	M.F.	m	3; 0	4,0	5,0	fetales Alkohol- Syndrom
3	R.R.	m	9; 0	10,5	3,5	KEV
4	S.M.	m	12;10	7,4	10,4	KEV
5	W.W.	m	17; 0	2,0	17,6	M. Cushing
Bereich				2,0 - 10,5	2,1 - 17,6	
Mittelwert				6,28	7,72	

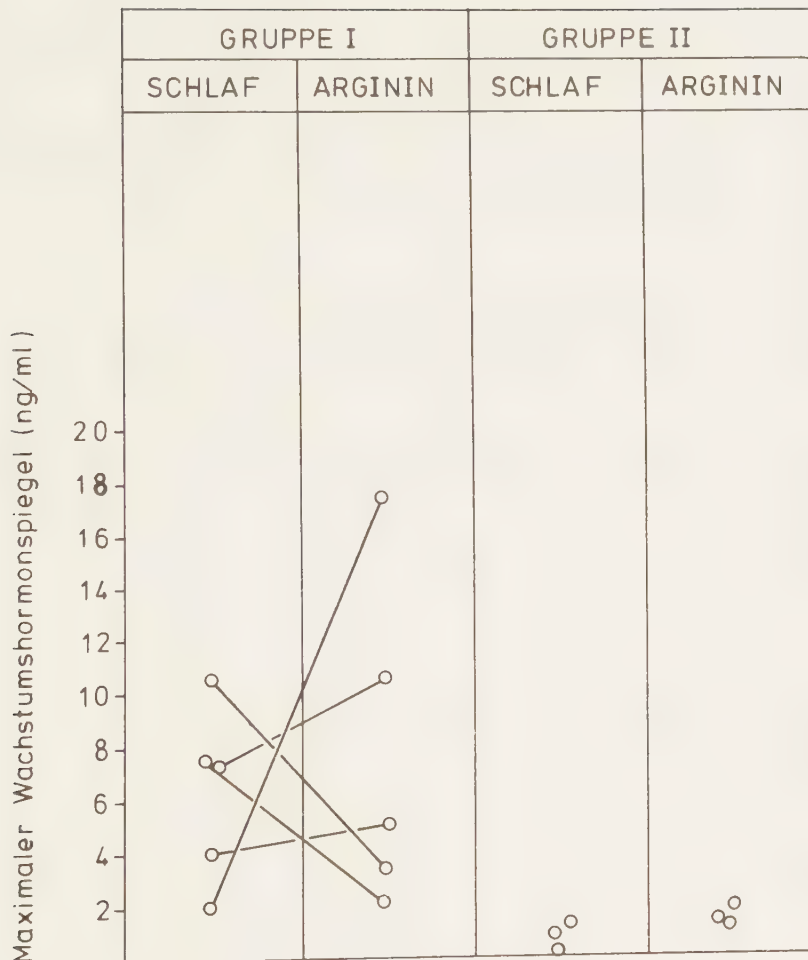


Abbildung 6:

GH-Bestimmung im Schlaf und GH-Höchstwerte nach Arginininfusion bei Kindern ohne und mit GH-Mangel

Die jeweils miteinander verbundenen GH-Werte entsprechen den GH-Antworten des betreffenden Patienten auf die beiden Stimulationsmethoden.

4.1.6.2. Minderwüchsige Kinder mit GH-Mangel

An drei Kindern dieser Testgruppe war die Testkombination Schlaf - Arginin durchgeführt worden.

Beim Schlaftest bewegten sich die gemessenen GH-Werte zwischen 0 und 1,2 ng/ml, im Mittel betrugen sie 0,6 ng/ml.

Provokation der GH-Sekretion mittels Arginininfusion führte zu GH-Antworten zwischen 0,9 und 1,9 ng/ml, der durchschnittliche Höchstwert lag bei 1,36 ng/ml.

Eine graphische Darstellung der GH-Werte nach Schlaf und Arginin bei Kindern mit GH-Mangel zeigt Abbildung 6.

4.1.7. Kombination Schlaf - Clonidin

4.1.7.1. Minderwüchsige Kinder ohne GH-Mangel

Die Ergebnisse der GH-Bestimmung im Schlaf, sowie nach Clonidinverabreichung bei Kindern ohne GH-Mangel gehen aus Tabelle 7 hervor. Einen Vergleich der im Schlaf gemessenen Hormonwerte und der GH-Gipfel nach Clonidin zeigt Abbildung 7.

Bei 38 Kindern war die Testkombination Schlaf - Clonidin zur Prüfung der GH-Sekretionsfähigkeit der Hypophyse eingesetzt worden.

GH-Bestimmung im Schlaf erbrachte bei 26 Kindern Werte über 6 ng/ml, der bei diesen Kindern durchschnittlich gemessene Hormonspiegel betrug 21,26 ng/ml (Bereich 6,1 ng/ml bis 51,9 ng/ml). In 10 Fällen wurden intermediäre GH-Werte zwischen 2,4 und 5,9 ng/ml gefunden. Die beiden restlichen Kinder boten Hormonmengen unter 2 ng/ml.

Nach Clonidin-Verabreichung zeigten 20 von den 36 Patienten einen Hormonhöchstwert über 8 ng/ml. Drei weitere Testpersonen wiesen bereits sehr hohe Nüchternwerte von 9,8 17,4 und 24 ng/ml auf und erreichten nach Verabfolgung von Clonidin keinen weiteren GH-Anstieg mehr. Der Mittelwert aller 23 Kinder, bei denen Höchstwerte von über 8 ng/ml gemessen wurden, lag bei 21,35 ng/ml (Bereich 8,9 ng/ml bis 33,9 ng/ml).

Bei 11 Kindern hatte Clonidin GH-Anstiege auf intermediäre Werte von 2,0 bis 7,7 ng/ml bewirkt.

Zwei Kinder wiederum wiesen bereits Nüchternwerte in dieser Größenordnung auf und verzeichneten nach Clonidin-Belastung keine weitere Hormonzunahme.

Die beiden restlichen Probanden erreichten nur minimale GH-Anstiege auf 1,1 bzw. 1,5 ng/ml.

Vergleicht man in der Testkombination Schlaf - Clonidin die beiden GH-Sekretionsreize, so ergibt sich folgendes Ergebnis:

In beiden Tests ein positives Resultat erzielten 19 Kinder, da sie bei GH-Bestimmung im Schlaf einen Wert von über 6 ng/ml aufwiesen und durch Clonidin-Provokation einen GH-Anstieg über 8 ng/ml zeigten.

Ein GH-Mangel schied ebenfalls aus in 11 weiteren Fällen, da wenigstens eine von beiden Stimulationsmethoden eine positive GH-Antwort ausgelöst hatte. So konnte also in 30 von 38 Fällen mit der Testkombination Schlaf - Clonidin ein hypophysärer Minderwuchs ausgeschlossen werden.

Zur Ergänzung der Angaben über den Clonidin-Test sei hier anzufragen, daß diese GH-Provokationsmethode bei weiteren 38 minderwüchsigen Patienten erprobt worden war, jedoch ohne Kombination mit einem anderen Stimulationstest.

Hier zeigten 27 Kinder ausgezeichnete GH-Anstiege auf über 8 ng/ml und fünf weitere Probanden wiesen bereits Nüchternwerte über dieser Grenze auf. Insgesamt traten also bei 32 Patienten GH-Werte über 8 ng/ml auf, der durchschnittliche Höchstwert war 19,3 ng/ml.

Fünf Kinder erzielten nach Clonidin-Verabreichung intermediäre Resultate zwischen 2,1 und 4,8 ng/ml, ein weiteres Kind kam nur auf einen GH-Wert von 0,5 ng/ml.

Bei den insgesamt 76 durchgeführten Clonidin-Tests stellte sich der GH-Gipfel in den meisten Fällen, nämlich bei 33 Patienten, nach 30 Minuten Latenz seit Einnahme des Medikaments ein. 15 Kinder zeigten den Hormonhöchstwert in der 60-Minuten-Blutprobe, 11 Kinder in der 90-Minuten-Probe und 7 Kinder in der Blutprobe nach 120 Minuten. Zehn Kinder verzeichneten zum Zeitpunkt 0, also unmittelbar vor Clonidinverabreichung den GH-Gipfel.

Tabelle 7: Minderwüchsige Kinder ohne GH-Mangel.
GH-Bestimmung im Schlaf und Hormonhöchstwerte nach Clonidin.

Patient Nr.	Name	sex m/w	Alter Jh;Mo	GH im Schlaf ng/ml	GH nach Clonidin ng/ml	Diagnose
1	A.O.	m	11; 1	2,9	2,3	KEV
2	A.C.	w	10;10	5,9	7,1	KEV
3	B.J.	m	11;10	16,1	16,4	KEV
4	B.A.	m	11; 1	23,1	24,3	KEV
5	C.B.	w	10; 8	33,5	28,5	KEV
6	D.G.	m	13; 6	6,2	17,0	KEV
7	F.M.	m	13; 5	12,6	17,4*	Multiple Sklerose
8	G.E.	w	13; 0	32,5	30,0	fam. Minderwuchs
9	G.R.	m	9; 3	31,0	1,1	fam. Minderwuchs
10	H.T.	m	15; 3	51,9	9,2	KEV
11	H.C.	m	6; 8	8,7	5,3	Morbus Recklinghausen
12	H.A.	w	6; 7	11,7	4,4	KEV
13	H.D.	w	12; 1	0,6	23,0	KEV
14	K.A.	m	14; 7	15,0	9,2	KEV

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 7:

Patient Nr.	Name	sex m/w	Alter Jh/Mo	GH im Schlaf ng/ml	GH nach Clonidin ng/ml	Diagnose
15	K.M.	m	16; 1	6,2	15,0	KEV
16	K.M.	w	10; 0	0,9	14,3	KEV
17	L.D.	m	8; 8	4,8	12,8	fam. Minderwuchs
18	M.C.	m	12; 2	4,8	5,8	KEV
19	M.M.	m	11; 0	5,0	1,5	KEV
20	M.J.	m	14; 3	21,3	5,1*	KEV
21	M.M.	m	15; 0	35,0	18,6	KEV
22	M.G.	m	14,11	6,1	5,0	Thalassämie m. Minderwuchs
23	N.F.	m	8; 0	2,4	22,5	fam. Minderwuchs
24	O.R.	m	12; 3	23,6	24,0*	Noonan-Syndrom
25	O.T.	w	9; 0	15,2	12,9	KEV
26	O.S.	m	15; 2	9,0	2,7	KEV
27	P.N.	m	5; 6	4,8	7,7	KEV

Fortsetzung nächste Seite

Fortsetzung Tabelle 7:

Patient Nr.	Name	sex m/w	Alter Jh;Mo	GH im Schlaf ng/ml	GH nach Clonidin ng/ml	Diagnose
28	P.K.	m	15; 8	18,2	9,8*	Noonan-Syndrom
29	R.R.	m	9; 7	10,5	8,9	KEV
30	S.R.	m	11; 5	3,9	3,3	Chron. Polyarthrit
31	S.G.	m	16; 0	33,0	33,9	KEV
32	S.A.	m	15; 10	39,6	15,0	fam. Minderwuchs
33	S.H.	w	10; 10	8,3	37,2	fam. Minderwuchs
34	W.G.	m	9; 9	3,2	2,0	KEV
35	W.M.	m	13; 4	26,3	10,8	fam. Minderwuchs
36	W.H.	m	12; 1	33,0	2,1	KEV
37	W.H.	m	11; 9	10,8	16,2	KEV
38	W.A.	w	14; 10	14,3	5,9*	M. Crohn
Bereich				0,6 - 51,9	1,1 - 33,9	
Mittelwert				15,58	12,85	

* Nüchternwerte waren höher als die während des Clonidin-Tests gemessenen Spiegel.

Fast alle Kinder verzeichneten durch das Antihypertensivum in der Dosierung von $75 \mu\text{g}/\text{m}^2$ Körperoberfläche einen leichten Blutdruckabfall:

Bei den Kindern, welche nach Clonidin GH-Anstiege über 8 ng/ml aufgewiesen hatten, fiel der systolische Blutdruck um durchschnittlich 18 mm Hg, der diastolische im Mittel um 10 mm Hg.

Es besteht jedoch keine Beziehung zwischen vermindertem Blutdruckabfall und reduzierter GH-Ausschüttung: Patienten, welche auf Clonidin mit einer GH-Antwort unter 8 ng/ml reagiert hatten, verzeichneten einen durchschnittlichen systolischen Blutdruckabfall von 18,5 mm Hg und einen mittleren diastolischen von 12 mm Hg.

Insgesamt waren also beim Clonidin-Test in 55 von 76 Fällen Hormonwerte über 8 ng/ml nachzuweisen, was einem Prozentsatz von 72 % entspricht.

4.1.7.2. Minderwüchsige Kinder mit GH-Mangel

Vier Vertreter dieser Gruppe unterzogen sich dem Doppeltest Schlaf - Clonidin.

GH-Bestimmung im Schlaf führte zu Werten zwischen 0,4 und 1,7 ng/ml, im Mittel wurden 1,1 ng/ml gemessen.

Clonidin-Provokation löste nur minimale GH-Anstiege von 0,1 bis 1,9 ng/ml, durchschnittlich von 0,9 ng/ml aus.

Eine graphische Darstellung der Hormonwerte nach Schlaf - Clonidin bei Kindern mit GH-Mangel zeigt Abbildung 7.

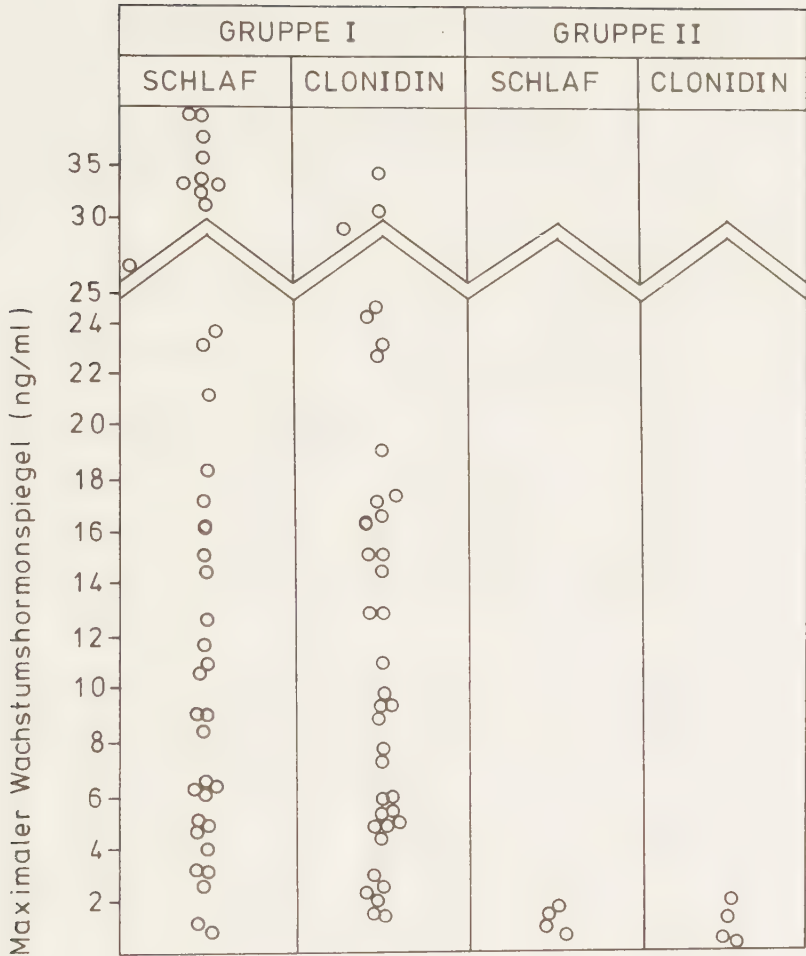


Abbildung 7:

GH-Bestimmung im Schlaf und GH-Höchstwerte nach Clonidin bei Kindern ohne und mit GH-Mangel

4.1.8. Zusammenfassung aller Ergebnisse der Kombinationstests, die in geringem zeitlichen Abstand erfolgten

4.1.8.1. Minderwüchsige Kinder ohne GH-Mangel

Zählt man die Trefferquoten hinsichtlich positiver Testergebnisse jeder einzelnen Stimulationsmethode in den verschiedensten Kombinationen zusammen, so ergibt sich folgendes Resultat:

a) GH-Bestimmung im Schlaf

Als positives Testergebnis wurde ein GH-Wert über 6 ng/ml angesehen.

<u>Kombination</u>	<u>Anzahl der Fälle</u>	<u>Schlaf > 6 ng/ml</u>
- Schlaf - Insulin	36	27
- Schlaf - Arginin	5	3
- Schlaf - Treppe	18	10
- Schlaf - Clonidin	<u>38</u>	<u>26</u>
gesamt	97	66

Insgesamt hatte der Schlaf-Test also in 66 und 97 Fällen ein positives Ergebnis gezeigt, das entspricht 68 %. Durchschnittlich war bei allen GH-Bestimmungen ein GH-Wert von 10,76 ng/ml gemessen worden.

b) Insulin:

Ein GH-Anstieg über 8 ng/ml wurde als positives Resultat gewertet.

<u>Kombination</u>	<u>Anzahl der Fälle</u>	<u>Insulin > 8 ng/ml</u>
- Insulin - Schlaf	36	29
- Insulin - Treppe	10	7
- Insulin - Arginin	6	2
- Insulin - Ergometer	<u>5</u>	<u>4</u>
gesamt	57	42

Insgesamt führte die insulininduzierte Hypoglykämie bei 42 von 57 Gelegenheiten zu einer GH-Sekretion über 8 ng/ml, das entspricht 73 % der Fälle. Der mittlere GH-Höchstwert bei allen Tests betrug 12,06.

c) Arginin:

Eine GH-Sekretion über 8 ng/ml wurde als positives Testresultat betrachtet.

<u>Kombination</u>	<u>Anzahl der Fälle</u>	<u>Arginin > 6 ng/ml</u>
- Arginin - Insulin	6	2
- Arginin - Schlaf	<u>5</u>	<u>2</u>
gesamt	11	4

Insgesamt bewirkte Arginininfusion in 4 von 11 Fällen eine ausreichende GH-Ausschüttung, im Mittel wurde ein GH-Höchstwert von 8,01 ng/ml gemessen.

d) Treppe:

GH-Spiegel nach Belastung über 6 ng/ml wurden als positive GH-Antwort angesehen.

<u>Kombination</u>	<u>Anzahl der Fälle</u>	<u>Treppe > 6 ng/ml</u>
- Treppe - Schlaf	18	7
- Treppe - Insulin	<u>10</u>	<u>0</u>
gesamt	28	7

Insgesamt bewirkte körperliche Belastung in Form von Treppensteigen bei 7 von 28 Kindern einen GH-Anstieg über 6 ng/ml. Von allen Tests wurde im Mittel ein GH-Anstieg auf 3,51 ng/ml erreicht.

e) Ergometer:

GH-Anstiege über 6 ng/ml wurden gefordert. Die einzig vorkommende Ergometrie-Kombination im Doppeltest Ergometer-Insulin zeigte in 4 von 5 Fällen einen Hormonwert über 6 ng/ml.

f) Clonidin:

Ein GH-Höchstwert über 8 ng/ml galt als positives Testergebnis.

<u>Kombination</u>	<u>Anzahl der Fälle</u>	<u>Clonidin > 8 ng/ml</u>
- Clonidin - Schlaf	38	23
- Clonidin - ohne Kombination	<u>38</u>	<u>32</u>
gesamt	76	55

Von 76 Patienten wiesen also 55 im Clonidin-Test einen Hormonwert über 8 ng/ml auf, das entspricht 72 % der Fälle. Der durchschnittliche Höchstwert aller Clonidintests lag bei 12,96 ng/ml.

4.1.8.2. Minderwüchsige Kinder mit GH-Mangel

Bei den insgesamt 29 Kindern mit GH-Mangel ergaben sämtliche GH-Stimulationen GH-Werte unter 2 ng/ml.

4.2. Kombinationen mit größerem zeitlichen Abstand zwischen den einzelnen Tests.

Im folgenden wollen wir nur den zeitlich gesehen letzten aller GH-Tests betrachten, inwieweit damit das meist negative Ergebnis früherer GH-Stimulationen bestätigt oder widerlegt werden konnte.

4.2.1. Belastung in Form von Treppensteigen als Wiederholungstest

4.2.1.1. Minderwüchsige Kinder ohne GH-Mangel

Die Ergebnisse des Treppentests als Wiederholungstest sind in Tabelle 8 zusammengestellt.

Eine entsprechende graphische Darstellung zeigt Abbildung 8.

Bei 32 minderwüchsigen Patienten ohne GH-Mangel war die Belastung in Form von Treppensteigen als Wiederholungstest durchgeführt worden.

14 Kinder wiesen nach Treppensteigen einen GH-Wert über 6 ng/ml auf, ein weiteres Kind zeigte bereits einen erhöhten Nüchternwert von 6,9 ng/ml, so daß nach Belastung kein weiterer GH-Anstieg mehr folgte. Der Durchschnittswert bei diesen 15 Probanden, bei denen ausreichend Wachstumshormon nachgewiesen werden konnte, lag bei 18,3 ng/ml (Bereich 6,3 ng/ml bis 32,5 ng/ml).

Sechs Kinder boten nach Belastung intermediäre Hormonspiegel zwischen 2,1 und 5,7 ng/ml, ein weiteres Kind hatte einen Nüchternwert in dieser Größenordnung, nämlich 5,4 ng/ml, und erreichte in der Folge keine weitere Zunahme.

Von den restlichen zehn Patienten erzielten drei minimale GH-Anstiege auf Hormonwerte zwischen 0,15 und 0,9 ng/ml, bei drei weiteren Probanden nahm der ohnehin niedrige Nüchternwert (unter 2 ng/ml) nach Belastung sogar ab. Bei den vier letzten Kindern schließlich war weder vor, noch nach Belastung Wachstumshormon nachzuweisen.

Durch den Treppentest gelang es in sechs Fällen, eine ungenügende GH-Antwort auf frühere GH-Stimulationen zu widerlegen und damit einen GH-Mangel auszuschließen. In neun Fällen bestätigte das positiv ausgefallene Ergebnis das ebenfalls positive Resultat eines früheren GH-Tests.

Die Belastung in Form von Treppensteigen hatte in 17 Fällen keine ausreichende GH-Freisetzung ausgelöst. In 12 Fällen stimmte dieses Versagen mit einer Minderantwort auf früher erfolgte GH-Provokation überein. Bei fünf restlichen Kindern versagte der Treppentest, obwohl durch eine frühere GH-Stimulierung bereits eine ausreichende Sekretionsfähigkeit der Hypophyse bewiesen war.

Insgesamt erreichten 15 von 32 minderwüchsigen Kindern nach Treppensteigen als Wiederholungstest einen GH-Wert über 6 ng/ml, das entspricht 47 % der Fälle.

Tabelle 8: Wachstumshormonmangel nach Belastung durch Treppensteigen bei Kindern mit und ohne GH-Mangel

maximaler Wert GH (ng/ml)	Gruppe I n = 32	Gruppe II n = 9
unter 2	10 (31 %)	9 (100 %)
2 bis 6	7 (22 %)	
über 6	15 (47 %)	
Mittel	7,65	1,09

4.2.1.2. Minderwüchsige Kinder mit GH-Mangel

Neun Patienten mit Hypopituitarismus hatten sich dem Treppentest als Wiederholungstest unterzogen.

Erwartungsgemäß stieg bei keinem der Probanden der GH-Spiegel über 2 ng/ml an. Im Durchschnitt wurde ein Maximalwert von 1,1 ng/ml gefunden (Bereich 0 ng/ml bis 2,0 ng/ml).

Eine graphische Darstellung der GH-Werte nach Treppensteigen bei Patienten mit Hypopituitarismus in Gegenüberstellung mit den Verhältnissen bei Kindern der Gruppe I zeigt Abbildung 8.

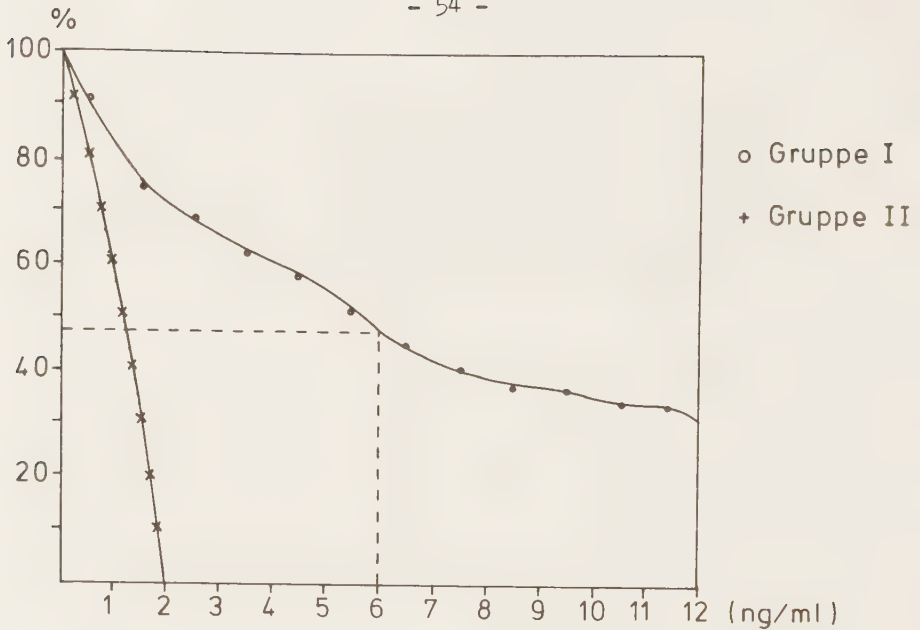


Abbildung 8:

GH-Höchstwerte nach Treppensteigen bei Kindern ohne und mit GH-Mangel

4.2.2. Belastung auf dem Fahrradergometer als Wiederholungstest

4.2.2.1. Minderwüchsige Kinder ohne GH-Mangel

Die Ergebnisse der Belastung auf dem Fahrradergometer gehen aus Tabelle 9 hervor.

Eine entsprechende graphische Darstellung zeigt Abbildung 9.

Bei 34 minderwüchsigen Patienten ohne GH-Mangel war die Belastung auf dem Fahrradergometer als Wiederholungstest durchgeführt worden.

18 Kinder hatten Hormonwerte über 6 ng/ml erreicht, im Durchschnitt 12,36 ng/ml (Bereich 6,0 ng/ml bis 22,5 ng/ml).

Zwischenwerte nach Belastung zeigten 11 Testpersonen, die GH-Spiegel bewegten sich bei ihnen zwischen 2,4 und 5,7 ng/ml. Die übrigen fünf Probanden erreichten minimale GH-Anstiege auf Werte zwischen 0,75 und 1,8 ng/ml.

In zehn Fällen gelang es durch Belastung auf dem Ergometer als Wiederholungstest, einen GH-Mangel auszuschließen, da damit im Gegensatz zu einer oder mehrerer früheren GH-Provokationen ein guter GH-Anstieg ausgelöst werden konnte (über 6 ng/ml).

Bei acht Kindern stimmte das positive Ergebnis mit einer ebenfalls zufriedenstellenden GH-Sekretion auf eine vorangegangene Stimulation überein.

Von den 16 Gelegenheiten, in denen die Ergometriebelastung keinen genügenden GH-Anstieg über 6 ng/ml bewirkt hatte, stimmte dieses Ergebnis 13 mal mit dem eines oder mehrerer früher durchgeführten Tests überein, wo ebenfalls eine unzureichende GH-Freisetzung registriert worden war.

Bei den drei restlichen Kindern versagte der Test, obwohl mit einer früheren GH-Provokation ein GH-Mangel bereits ausgeschlossen war.

Insgesamt erreichten nach Belastung auf dem Fahrradergometer als Wiederholungstest 18 von 34 Patienten einen GH-Anstieg über 6 ng/ml, das entspricht einer Quote von 53 %.

Tabelle 9: Wachstumshormonspiegel nach Belastung auf dem Fahrradergometer bei Kindern mit und ohne GH-Mangel

maximaler Wert GH (ng/ml)	Gruppe I n = 34	Gruppe II n = 7
unter 2	5 (15 %)	7 (100 %)
2 bis 6	11 (32 %)	
über 6	18 (53 %)	
Mittelwert	7,98 ng/ml	0,84 ng/ml

4.2.2.2. Minderwüchsige Kinder mit GH-Mangel

Sieben Patienten mit Hypopituitarismus hatten sich dem Ergometrietest als Wiederholungstest unterzogen.

Erwartungsgemäß stieg bei keinem der Patienten der GH-Spiegel über 2 ng/ml an. Der mittlere Maximalwert betrug 0,84 ng/ml (Bereich 0 ng/ml bis 1,4 ng/ml).

Eine graphische Darstellung der GH-Werte nach Belastung auf dem Ergometer bei Kindern mit GH-Mangel im Vergleich zu den GH-Höchstwerten bei Kindern ohne GH-Mangel zeigt Abbildung 9.

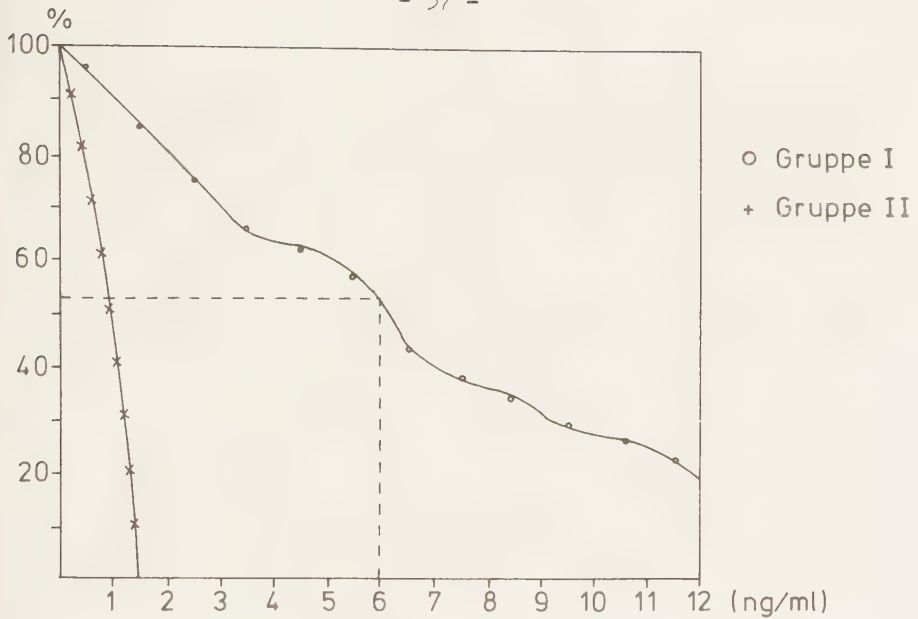


Abbildung 9:

GH-Höchstwerte nach Belastung mit dem Fahrradergometer bei Kindern ohne und mit GH-Mangel.

4.2.3. GH-Bestimmung im Schlaf als Wiederholungstest

4.2.3.1. Minderwüchsige Kinder ohne GH-Mangel

Die Ergebnisse der GH-Bestimmungen im Schlaf bei minderwüchsigen Kindern ohne GH-Mangel sind in Tabelle 10 ersichtlich.

Eine entsprechende graphische Darstellung zeigt Abbildung 10.

Bei 31 Kindern war die GH-Bestimmung im Schlaf als Wiederholungstest durchgeführt worden, um das meist negative Ergebnis früherer GH-Stimulierungen entweder zu bestätigen, oder zu widerlegen.

In 21 Fällen konnte ein GH-Spiegel über 6 ng/ml nachgewiesen und damit ein GH-Mangel ausgeschlossen werden. Der Mittelwert dieser 21 Kinder, die einen GH-Wert über 6 ng/ml zeigten, betrug 13,97 ng/ml (Bereich 7,0 ng/ml bis 33,5 ng/ml).

Intermediäre GH-Spiegel zwischen 2,3 und 5,1 ng/ml zeigten sechs Patienten.

Bei den restlichen vier Probanden wurden im Schlaf nur geringe GH-Werte gefunden in der Größenordnung von 0,1 bis 1,5 ng/ml.

Durch eine GH-Bestimmung im Schlaf gelang es in 18 Fällen, einen GH-Mangel auszuschließen, da im Gegensatz zu früher erfolgten GH-Stimulierungen GH-Mengen über 6 ng/ml nachgewiesen werden konnten.

Bei drei Patienten bestätigte ein positiver Schlaftest das ebenfalls positive Resultat eines früheren GH-Tests. Die GH-Bestimmung im Schlaf hatte bei 12 Kindern nur unzureichende Hormonspiegel erbracht.

Siebenmal stand dieses Ergebnis in Einklang mit einem weiteren Versagen in einem vorangegangenen Test und bei fünf Kindern konnte im Schlaf nur eine unzureichende GH-Sekretion festgestellt werden, wogegen eine frühere GH-Provokation eine gute Ausschüttung bewirkt hatte.

Insgesamt wurden durch GH-Bestimmungen im Schlaf bei 21 von 31 Kindern Hormonspiegel über 6 ng/ml entdeckt, das entspricht 68 % der Fälle.

Tabelle 10: Gemessene Hormonwerte nach GH-Bestimmung im Schlaf bei Kindern mit und ohne GH-Mangel

GH-Wert (ng/ml)	Gruppe I n = 31	Gruppe II n = 13
unter 2	4 (13 %)	13 (100 %)
2 bis 6	6 (19 %)	
über 6	21 (68 %)	
Mittelwert	9,5	0,9

4.2.3.2. Minderwüchsige Kinder mit GH-Mangel

Bei 13 Patienten mit GH-Defizit war die Wachstumshormonbestimmung im Schlaf als Wiederholungstest durchgeführt worden.

Bei keinem der Probanden konnte ein GH-Spiegel über 2 ng/ml nachgewiesen werden. Die gemessenen Werte bewegten sich zwischen 0 und 1,8 ng/ml, im Mittel betrugen sie 0,9 ng/ml.

Eine graphische Darstellung der GH-Werte im Schlaf bei Kindern mit Hypopituitarismus im Vergleich zu Kindern mit normaler GH-Sekretion zeigt Abbildung 10.

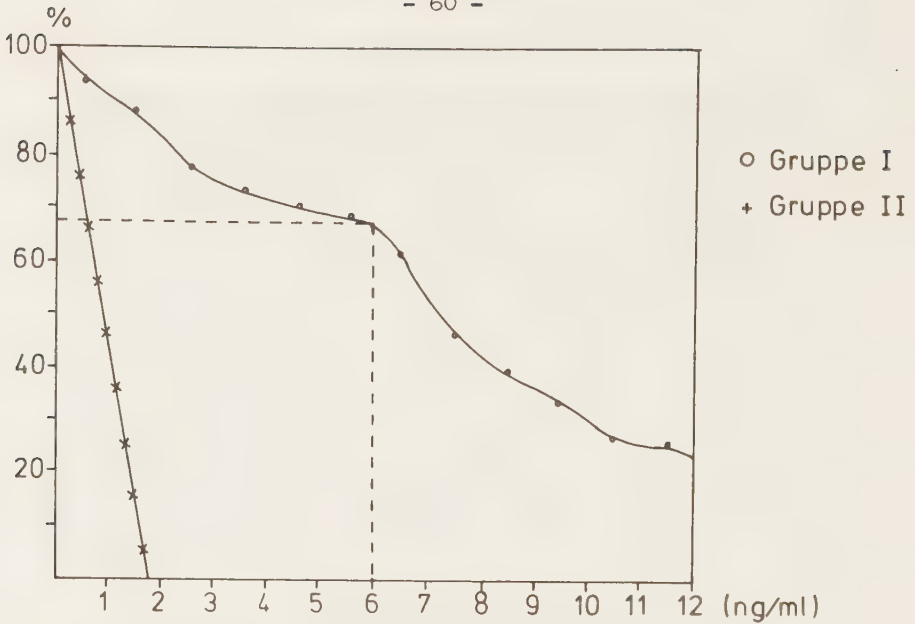


Abbildung 10:

GH-Bestimmung im Schlaf bei Kindern ohne und mit GH-Mangel

4.2.4. Insulin-Provokation als Wiederholungstest

4.2.4.1. Minderwüchsige Kinder ohne GH-Mangel

Die Ergebnisse des Insulintests als Wiederholungstest gehen aus Tabelle 11 hervor.

Eine entsprechende graphische Darstellung zeigt Abbildung 11.

Die insulininduzierte Hypoglykämie wurde 91 mal als Wiederholungstest eingesetzt, um das meist negative Ergebnis früher erfolgter GH-Stimulationen diagnostisch weiterzuverfolgen.

Bei 51 Kindern wurden GH-Gipfel über 8 ng/ml gemessen, zehn weitere Patienten wiesen bereits Nüchternwerte über dieser Grenze auf und erreichten in der Folge keinen weiteren Anstieg mehr. Im Mittel kamen diese 61 Kinder auf Maximalwerte von 15,79 ng/ml (Bereich 8,1 ng/ml bis 36,0 ng/ml). Intermediäre GH-Werte zwischen 2,1 und 6,3 ng/ml zeigten 23 Kinder.

Minimale bzw. fehlende GH-Anstiege traten bei den restlichen sechs Kindern auf (Bereich 0 bis 1,8 ng/ml).

Von den Kindern, die keinen Wachstumshormongipfel über 8 ng/ml erreichten, erzielten sechs keinen Blutzuckerabfall auf 50 % des Nüchternwerts. Umgekehrt fiel bei neun Kindern der Blutzucker nicht auf diese Grenze, jedoch erreichten sie trotzdem Hormonwerte über 8 ng/ml.

Durch die insulininduzierte Hypoglykämie mit nachfolgender GH-Sekretion von über 8 ng/ml gelang es bei 55 Kindern, ein ungenügendes Resultat einer früher erfolgten GH-Provokation zu widerlegen.

In sechs Fällen bestätigte eine gute GH-Sekretion im Insulintest das ebenfalls positive Ergebnis von mindestens einer weiteren Stimulation.

In 30 Fällen hatte der Insulintest zu einer unzureichenden GH-Ausschüttung unter 8 ng/ml geführt.

28 mal stand dieses Resultat in Einklang mit einer weiteren Minderantwort auf eine frühere GH-Stimulation. Nur bei zwei Kindern versagte der Test, obwohl mit einer früheren GH-Messung bereits ein GH-Mangel eindeutig ausgeschlossen war.

Insgesamt zeigten im Insulin-Test 61 von 91 Kindern Wachstumshormonwerte über 8 ng/ml, das entspricht 67 % der Fälle.

Tabelle 11: Wachstumshormonspiegel nach insulininduzierter Hypoglykämie bei Kindern mit und ohne GH-Mangel

maximaler Wert GH (ng/ml)	Gruppe I n = 91	Gruppe II n = 12
unter 2 ng/ml	6 (7 %)	12 (100 %)
2 bis 8 ng/ml	26 (25 %)	
über 8 ng/ml	61 (67 %)	
Mittelwert	10,83	1,15

4.2.4.2. Minderwüchsige Kinder mit GH-Mangel

12 Patienten unterzogen sich dem Insulintest als Wiederholungstest.

Keines der Kinder erreichte eine GH-Ausschüttung über 2 ng/ml. Der durchschnittliche Höchstwert betrug 1,15 ng/ml (Bereich 0 ng/ml bis 1,8 ng/ml).

Eine graphische Darstellung der GH-Höchstwerte während insulininduzierter Hypoglykämie bei Kindern mit GH-Mangel im Vergleich zu den Verhältnissen bei Minderwüchsigen ohne GH-Mangel zeigt Abbildung 11.

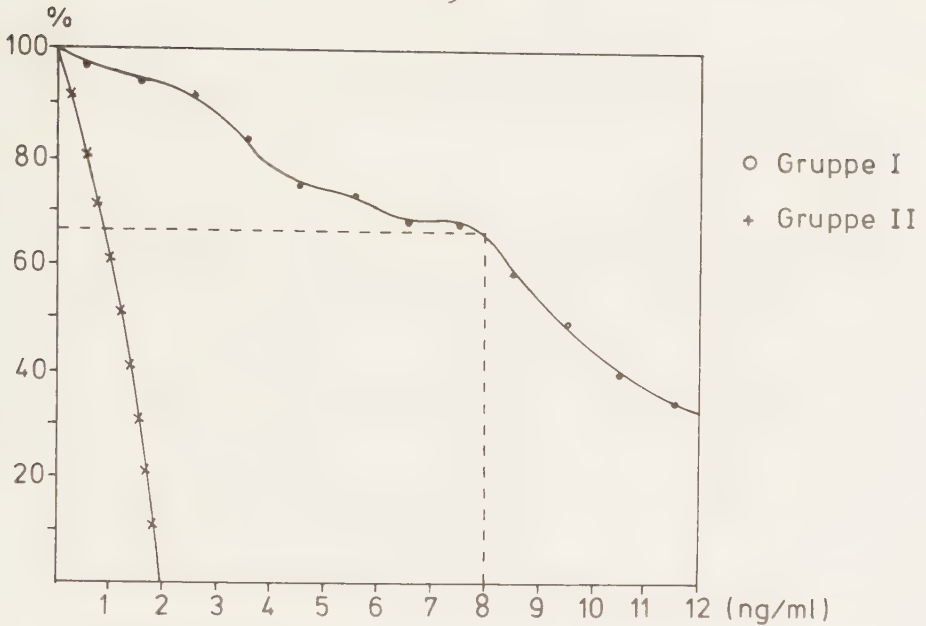


Abbildung 11:

GH-Höchstwerte nach insulininduzierter Hypoglykämie bei Kindern ohne und mit GH-Mangel

4.2.5. Arginin-Provokation als Wiederholungstest

4.2.5.1. Minderwüchsige Kinder ohne GH-Mangel

Die Ergebnisse des Arginin-Tests als Wiederholungstest gehen aus Tabelle 12 hervor.

Eine entsprechende graphische Darstellung zeigt Abbildung 12.

Die Arginin-Belastung war bei 24 Kindern als Wiederholungstest eingesetzt worden.

Acht Kinder zeigten nach Arginin-Provokation GH-Spiegel über 8 ng/ml. Zwei weitere Patienten wiesen bereits sehr hohe Nüchternwerte von 11,7 bzw. 24 ng/ml auf und erreichten nach Arginininfusion keine weitere Erhöhung dieser Werte.

Diese insgesamt zehn Kinder, bei denen ein GH-Mangel eindeutig ausgeschlossen werden konnte, erreichten einen mittleren Höchstwert von 14,16 ng/ml.

Intermediäre GH-Spiegel nach Argininprovokation waren bei 11 Kindern zu finden mit GH-Antworten zwischen 2,0 und 5,1 ng/ml. Eine weitere Testperson bot einen Nüchternwert in dieser Größenordnung (6,1 ng/ml) und zeigte dann in der Folge keinen weiteren Anstieg mehr.

Von den restlichen drei Kindern erreichten zwei minimale GH-Freisetzung unter 2 ng/ml, das dritte sogar nur einen Abfall vom Nüchternwert in Höhe von 1,4 ng/ml.

In sieben Fällen gelang es allein mit Hilfe des Arginin-tests, einen GH-Mangel auszuschließen, da dieser im Gegensatz zu vorangegangenen Stimulationen eine gute GH-Freisetzung bewirkt hatte ($\text{GH} > 8 \text{ ng/ml}$).

Bei drei weiteren Kindern zeigte sowohl die Arginin-Provokation, als auch mindestens ein weiterer GH-Test ein positives Resultat.

In 14 Fällen waren nach Arginininfusion GH-Werte unter 8 ng/ml gemessen worden.

Dieses unzureichende Ergebnis stand bei neun Kindern in Einklang mit einem Versagen in einem früheren Test. Fünf "Non-responders" im Arginin-Test hatten bereits in einer vorangegangenen GH-Provokation eine ausreichende Sekretionsfähigkeit der Hypophyse bewiesen.

Insgesamt antworteten von 24 Kindern zehn mit einer GH-Ausschüttung über 8 ng/ml, das entspricht 42 % der Fälle.

Tabelle 12: Wachstumshormonspiegel nach Argininprovokation bei Kindern mit und ohne GH-Mangel

maximaler Wert GH (ng/ml)	Gruppe I n = 24	Gruppe II n = 8
unter 2 ng/ml	3 (12 %)	8 (100 %)
2 bis 8 ng/ml	11 (46 %)	
über 8 ng/ml	10 (42 %)	
Mittelwert	8,01	1,08

4.2.5.2. Minderwüchsige Kinder mit GH-Mangel

An acht Kindern war die GH-Provokation mittels Arginininfusion durchgeführt worden.

Erwartungsgemäß überstieg bei keinem dieser Kinder die GH-Ausschüttung die Grenze von 2 ng/ml.

Die gemessenen GH-Werte bewegten sich zwischen 0,2 und 2 ng/ml, der mittlere Höchstwert lag bei 1,08 ng/ml.

Eine graphische Darstellung der GH-Höchstwerte während Arginininfusion bei Kindern mit GH-Mangel im Vergleich zu den Verhältnissen bei Kindern ohne GH-Mangel zeigt Abbildung 12.

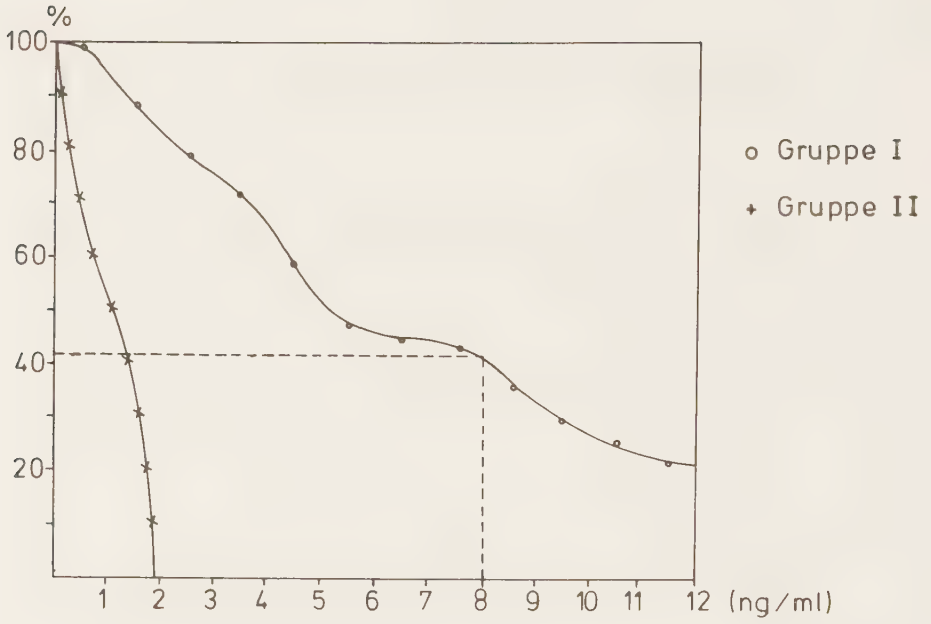


Abbildung 12:

GH-Höchstwerte nach Argininbelastung bei Kindern ohne und mit GH-Mangel

5. DISKUSSION

Sämtliche Testkombinationen wurden, um einen systematischen Fehler durch einfaches Zusammenzählen positiver und negativer Resultate jedes einzelnen Tests zu vermeiden, nach dem Zeitabstand zwischen den jeweiligen GH-Stimulationen unterteilt in gleichzeitig durchgeführte Testkombinationen und Wiederholungstests.

5.1. Treppentest als Screeningtest zum Ausschluß eines Wachstums- hormonmangels

10-minütiges Treppensteigen war an der Klinik sehr zahlreich zur Ausschlußdiagnostik einer defizitären GH-Sekretion eingesetzt worden.

Dieser Test ist sehr einfach durchzuführen und kann zunächst einmal eingesetzt werden, um die Kinder vor einer aufwendigeren Testung mit Komplikationsrisiken und dem Zwang zu stationärem Klinikaufenthalt zu bewahren.

Wenngleich diese Stimulationsmethode hinsichtlich Durchführbarkeit und Nebenwirkungen eine Reihe von Vorteilen bietet, weist sie zugleich auch die höchste Versagerquote in Form von unzureichenden GH-Antworten auf.

Bei den Wiederholungstests wiesen nur 14 von 32 Kindern einen Hormonspiegel über 6 ng/ml auf und bei den zur gleichen Zeit durchgeführten Doppeltests antworteten insgesamt sogar nur 7 von 28 Kindern mit einem GH-Anstieg über diese Grenze. Auch lag in den Fällen, in denen es zu einem GH-Anstieg über 6 ng/ml gekommen war, der erreichte Mittelwert unter den durchschnittlichen Höchstwerten anderer Stimulationsmethoden.

Dieses vergleichsweise schlechte Abschneiden des Treppentests könnte damit zusammenhängen, daß in vielen Fällen die Grenze der individuellen Leistungsfähigkeit nicht erreicht wurde (74).

Das kann zum einen an mangelnder Kooperation des Kindes liegen, vor allem bei sehr jungen oder minderintelligenten Patienten, die den Zweck dieses Testes nicht begreifen. Zum anderen müssen jüngere Kinder zur Überwindung derselben Stufenhöhe mehr Muskelkraft aufbringen als ältere Probanden.

Ein wesentlicher Nachteil des Treppentests besteht also darin, daß er der jeweiligen Leistungskapazität des Kindes in Abhängigkeit von Alter, Körpergewicht und Größe nicht angepaßt werden kann.

Buckler (5) beschrieb auch einen Einfluß des Trainingszustands der jeweiligen Testperson in der Form, daß die GH-Antwort auf identische körperliche Belastung bei gut trainierten Probanden geringer ausfällt als bei weniger gut geübten, gemäß der relativen Strenge der Übung.

Die Blutabnahmen erfolgten bei unseren Untersuchungen jeweils 15 Minuten nach Beginn der körperlichen Belastung, da sich zu diesem Zeitpunkt ein GH-Anstieg bereits eingestellt hat (9). Andere Autoren (5, 41) entnahmen die Blutproben erst 25 bis 30 Minuten nach Start des Tests. Es wäre also denkbar, daß sich in Einzelfällen der GH-Anstieg verzögert einstellt und so einem Nachweis wegen der verfrühten Blutentnahme entgeht.

Die Literaturangaben hinsichtlich Effektivität des Treppentests differieren beträchtlich. Am nächsten kommen unserer Quote von 47 % positiven Resultaten die Ergebnisse von Butenandt und Mitarbeitern, wonach in etwa 50 % aller Fälle mit GH-Antworten über 6 ng/ml zu rechnen ist (9).

Buckler (5) hingegen berichtet von einer weit höheren Quote positiver Resultate. Hier besteht jedoch ein wesentlicher Unterschied im Patientengut: Bucklers Daten stammten von einem Normalkollektiv mit Testpersonen im Alter von 8 bis 48 Jahren, in der Mehrzahl Erwachsene. Im Gegensatz dazu handelte es sich bei unseren, dem Treppentest zugeführten Testpersonen ausnahmslos um Minderwüchsige. Bei verschiedenen Formen des Minderwuchses sollen die GH-Antworten auf Sekretionsreize vermindert sein (9).

Auf der anderen Seite befanden sich unter unseren Probanden in der Mehrzahl präpubertäre Kinder, bzw. Spätentwickler, welche zahlreichen Studien zufolge auf GH-Stimulation mit geringerer Wachstumshormonausschüttung reagieren als Probanden, die sich bereits in der Pubertät befinden (18, 49, 53).

Wegen der hohen Versagerquote ist der Treppentest allenfalls als Kurztest zur orientierenden Prüfung der hypophysären GH-Reserven geeignet. besonders für die ambulante Diagnostik. Eine unzureichende GH-Freisetzung darf jedoch nicht als Zeichen eines GH-Mangels bewertet werden, sondern muß zu einer weiteren Diagnostik Anlaß geben.

5.2. Ergometer

Belastung auf dem Fahrradergometer bietet gegenüber dem Treppentest den Vorteil, daß hier Leistung kontrollierter erbracht werden kann. Gefordert wird eine submaximale Leistung, da eine darüber hinausgehende Härteerhöhung der Belastung keine Zunahme der GH-Sekretion mehr bewirkt (5). Dieser submaximalen Leistung entspricht auf dem Fahrradergometer ein Wert von etwa 2 Watt pro kg Körpergewicht, wodurch etwa 70 % der maximalen Sauerstoffaufnahme erreicht wird (8).

Bei den zur gleichen Zeit durchgeführten Doppeltests liegen nicht genügend Daten über den Ergometrietest vor, so daß keine Aussage über seine Trefferquote möglich ist:

Er war nur fünfmal in der Kombination Ergometer - Insulin vorgekommen, in vier Fällen davon hatte er ein positives Ergebnis mit GH-Werten über 6 ng/ml erbracht. Bei Verwendung als Wiederholungstest führte die Belastung auf dem Fahrradergometer bei 18 von 34 Patienten zu einem positiven Resultat, das entspricht einer Quote von 53 %. Dieses Ergebnis entspricht zwar den Erwartungen, daß körperliche Belastung auf dem Ergometer mehr Effektivität besitzt als in Form von Treppensteigen (9, 73), jedoch liegt die von uns festgestellte Trefferquote wiederum unter bestimmten Literaturangaben (73).

Die Gründe, die zu einer unzureichenden GH-Antwort auf Ergometrie oder zu falsch negativen Ergebnissen führen können, sind vielfältig und zum Teil mit den beim Treppentest aufgeführten Erklärungen identisch.

Wiederum besteht die Möglichkeit, daß die Belastung nicht streng genug war, besonders bei sportlichen, gut trainierten Probanden (5, 6). Es wäre auch denkbar, daß Kinder mit bestimmten körperlichen Erkrankungen, wie z. B. rheumatoider Arthritis, nicht in der Lage sind, die geforderte Leistung zu erbringen.

In unserem Kollektiv, das sich dem Ergometrietest unterzog, befanden sich drei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Diese zeigten jedoch alle ausreichende GH-Anstiege nach Belastung auf dem Fahrradergometer.

Endogene oder exogene Sexualhormone vermögen die GH-Antwort auf verschiedene Stimuli zu modifizieren (18, 49, 53): Unter dem Einfluß von Androgenen und Östrogenen werden nach Eintritt in die Pubertät, bzw. beim Erwachsenen höhere GH-Antworten auf Sekretionsreize gefunden als bei präpubertären Kindern.

Unsere Probanden befanden sich jedoch in der Mehrzahl im präpubertären Stadium, bzw. waren Spätentwickler.

Fünf Kindern war Tage vor der Durchführung der körperlichen Belastung ein Anabolikum zur Erhöhung der Sekretionsbereitschaft der Hypophyse verabreicht worden.

Vier von Ihnen erreichten trotzdem keinen GH-Anstieg über 6 ng/ml. Wegen der geringen Anzahl an Probanden läßt sich jedoch keine verbindliche Aussage über die anabole Wirkung treffen.

Der auslösende Mechanismus für die GH-Freisetzung nach körperlicher Belastung ist noch immer unbekannt.

Eine erhöhte GH-Sekretion während insulininduzierter Hypoglykämie, während körperlicher Belastung und während akuten oder chronischen Fastens kann mit einem gesteigerten Bedarf des Organismus an Energie-Substraten zusammenhängen (29). Dafür spricht auch die Tatsache, daß durch Glukoseverabreichung eine GH-Sekretion auf diese Stimulationsmittel unterdrückt werden kann (27). Somit könnte ein Mangel an Glukose als kausaler Faktor das Signal für die GH-Freisetzung geben. Andererseits wurde von mehreren Autoren kein Blutzuckerabfall während körperlicher Belastung beobachtet (9).

Eine entscheidende Rolle für die GH-Ausschüttung spielt sicherlich das sympathische Nervensystem. Hansen konnte nachweisen, daß α -adrenerge Rezeptor-Blockade die GH-Sekretion unterdrückt, β -adrenerge hingegen die Freisetzung erhöht (30). Katecholamine könnte also eine Vermittlerrolle zugeschrieben werden. Das Signal des arbeitenden Muskels zum Hypothalamus ist letztlich jedoch unbekannt. Humorale Faktoren, lokal vom Muskel freigesetzt und mit dem Blutstrom zum Hypothalamus transportiert, könnten ebenso beteiligt sein wie ein neuraler Reflexmechanismus, ähnlich dem, der zirkulatorische und respiratorische Adaptation auf körperliche Arbeit bewirkt.

Eine im Gefolge der körperlichen Belastung auftretende Körpertemperaturerhöhung könnte ebenfalls die gesteigerte GH-Sekretion der Hypophyse auslösen. Meder und Geisen (25, 50) berichteten von einer wärmeinduzierten GH-Ausschüttung.

5.3. GH-Bestimmung im Schlaf

GH-Bestimmung im Schlaf gehört ebenso wie Belastung durch Ergometrie oder Treppensteigen zu den physiologischen Tests der GH-Sekretionsfähigkeit der Hypophyse.

Bei den in geringem zeitlichen Abstand durchgeführten Doppeltests zeigten sich in 68 % der Fälle Hormonspiegel über 6 ng/ml. In Verwendung als Wiederholungstest erbrachte die GH-Bestimmung im Schlaf in 21 von 31 Fällen ein positives Resultat, das entspricht ebenfalls einer Quote von 68 %.

Unsere Ergebnisse stimmen mit den Untersuchungen von Underwood und Mitarbeitern (79) und den Angaben von Mace und Mitarbeitern (47) überein, wonach mit einer einzigen Schlafprobe in etwa 70 % der Fälle ein Hypopituitarismus ausgeschlossen werden kann, auch ohne elektroenzephalographische Ableitung der Schlaftiefe.

Die GH-Freisetzung während des Schlafs ist eng korreliert mit den EEG-Stadien D und E, dem sog. "slow-wave-Schlaf" (36). Die maximale Wachstumshormonkonzentration stellt sich bereits während des ersten Auftretens eines Tiefschlafstadiums ein, welches wiederum 40 bis 85 Minuten nach Einschlafen auftritt. Der optimale Zeitpunkt für die Blutabnahme ist demnach 45 bis 90 Minuten nach Einschlafen erreicht (32, 48, 58, 62, 71, 76, 79).

Eine einmalige Venenpunktion zur GH-Bestimmung im Schlaf als Screeningtest zum Ausschluß eines GH-Mangels stellt also eine noch einfachere Methode dar als Belastung auf dem Fahrradergometer oder in Form von Treppensteigen. Auch weist dieser Test ein weit höheres Maß an Zuverlässigkeit auf, denn die Versagerquote liegt beträchtlich niedriger als bei den beiden Belastungstests.

Mehrere Autoren gaben an, daß zwar Frequenz, Größe und Muster der im Schlaf gemessenen Wachstumshormonspiegel von Subjekt zu Subjekt stark variieren, bei der gleichen Person, jedoch über mehrere Nächte hinweg bemerkenswert konstant und reproduzierbar sind. Der Schlaftest stellt somit einen guten Index für die physiologische Sekretion der Hypophyse dar, die einem angeborenen Muster gehorcht und unabhängiger von Einflüssen ist, wie sie im Wachzustand herrschen (16, 33, 36, 47, 58, 71). Schlaf scheint also neuroendokrinologische ebenso wie elektrophysiologische Rhythmizität zu besitzen.

Unsere Ergebnisse stimmen auch mit den Angaben mehrerer Autoren überein, wonach die im Schlaf gemessenen GH-Spiegel vergleichbar seien mit den Höchstwerten nach Insulinprovokation (16, 32, 36, 47, 48, 58, 79). Die mittlere Serumkonzentration an GH bei allen gleichzeitig durchgeführten Tests beträgt 10,8 ng/ml, bei den Wiederholungstests läßt sich ein Durchschnittswert von 9,6 ng/ml berechnen. Im Vergleich dazu die mittleren GH-Höchstwerte nach insulininduzierter Hypoglykämie: 12,0 ng/ml bei den Doppeltests und 10,8 ng/ml bei den Wiederholungstests.

Der Einfluß von Angst, Schmerz und anderen Formen von emotionalem Streß auf die Wachstumshormonsekretion ist bekannt (1, 7, 31, 81).

Da es für die Blutentnahme unvermeidlich war, die Kinder aus dem Schlaf zu wecken, und da wir nicht wie andere Autoren vor Beginn des Schlafs einen Venendauerkatheter legten, um diesen Einfluß auszuschalten, könnte man die im Schlaf gemessenen, hohen Hormonmengen auch mit diesem iatrogenen Streß in Zusammenhang bringen. Denn nicht immer ließ sich bei den Kindern, trotz beruhigendem Zureden, ein gewisses Maß an Aufregung und Angst vermeiden und einige, vor allem sehr junge Patienten, gaben ihrer negativen Stimmungslage durch Weinen Ausdruck.

Dieser Argumentation läßt sich mit der Tatsache begegnen, daß bei einigen Kindern mit eindeutigen Zeichen von Streß trotzdem nur niedrige GH-Konzentrationen gemessen wurden.

Die von uns mit dem Schlaftest gemachten Erfahrungen in Bezug auf eine hohe Trefferquote und hohe nachweisbare Hormonmengen sind sicherlich nicht generell auf die Umstände der Venenpunktion zurückzuführen. Manche Autoren bestreiten überhaupt jeglichen Einfluß (32, 48, 62).

Mit diesem Screening-Verfahren ist nach unseren Ergebnissen in etwa 30 % der Fälle mit GH-Werten unter 6 ng/ml zu rechnen. Folgende Faktoren könnten dafür verantwortlich sein:

Da wir den Schlaftest als einzelne Blutabnahme 45 bis 90 Minuten nach dem Einschlafen durchführten, ohne die Schlaftiefe durch EEG-Ableitung objektiv beurteilen zu können, besteht natürlich die Möglichkeit, daß sich einige Kinder zum Zeitpunkt der Blutabnahme noch nicht im Tiefschlaf und damit im Stadium der höchsten GH-Sekretion befunden hatten, oder daß der Schlaf durch irgendwelche Einflüsse, wie akustische Reize oder emotionale Störungen beeinträchtigt war. Allein durch Beobachtung des Kindes ist es oft schwierig zu entscheiden, ob das Kind bereits schläft.

Die Plasma-Halbwertszeit des Wachstumshormons beträgt nach Glick und Refetoff zwischen 20 und 30 Minuten (27, 65). Durch die Lagerung der heparinisierten Blutprobe bei Raumtemperatur ist daneben mit einer Aktivitätsabnahme in der Größenordnung von bis zu 20 % innerhalb der ersten zwei Stunden zu rechnen. Es ist also denkbar, daß Versager im Schlaftest, vor allem solche mit intermediären GH-Werten, ursprünglich ausreichend Wachstumshormon sezernierten, aber wegen der Aktivitätsabnahme der Probe schließlich unter den Grenzwert von 6 ng/ml fielen.

Zahlreiche Schlafstudien bestätigten, daß die GH-Freisetzung im Schlaf nicht mit Veränderungen in der Konzentration des Blutzuckers oder der freien Fettsäuren korreliert, daß es sich dabei also nicht um eine Folge des Fastens über Nacht handelt (32, 33, 57, 63, 71, 72). Im Gegensatz zur GH-Ausschüttung nach körperlicher Belastung kann die Wachstumshormonsekretion im Schlaf nicht durch Glukosezufuhr supprimiert werden (57). Der Mechanismus, der zur GH-Freisetzung im Schlaf führt, ist noch weitgehend unbekannt. Fest steht jedoch eine enge Beziehung zwischen Schlaftiefe und GH-Sekretion: Unterdrückung des "Slow wave"-Schlafes verhindert einen GH-Anstieg, die GH-Ausschüttung folgt somit nicht einem inhärenten, circadianen Rhythmus (7, 57, 71, 72, 79).

5.4. GH-Provokation durch Insulin

Insulininduzierte Hypoglykämie wird von vielen Autoren als stärkster Sekretionsreiz für die Hypophyse angesehen (11, 23, 56, 67, 69). Nach unseren Untersuchungen antworteten bei den zur gleichen Zeit durchgeführten Doppeltests 42 von 57 minderwüchsigen Kindern mit einem GH-Anstieg über 8 ng/ml.

In Verwendung als Wiederholungstest konnte trotz zahlreicher vorangegangener, negativer Stimulationen mit dem Insulintest in 61 von 91 Fällen ein GH-Mangel eindeutig ausgeschlossen werden, das entspricht einer Quote von 67 %. Diese Ergebnisse liegen unter den Angaben verschiedener Autoren (17, 37), die von rund 90 % positiver GH-Antworten berichten. Jedoch betrachteten wir erst einen GH-Anstieg über 8 ng/ml als positives Testergebnis, wogegen andere Autoren die Grenze bei 5 ng/ml bzw. 6 ng/ml festlegten und damit sicher eine größere Anzahl positiver GH-Antworten feststellen konnten (22, 37).

Der höchste GH-Wert stellte sich bei der überwiegenden Mehrzahl der Kinder im Zeitintervall zwischen 30 und 60 Minuten nach Insulinverabreichung ein, ein Befund, der sich mit mehreren Literaturangaben deckt (12, 17, 67). Der durchschnittliche Höchstwert, der nach insulininduzierter Hypoglykämie gemessen wurde, beträgt 12,0 ng/ml bei den Doppeltests und 10,8 ng/ml bei den Wiederholungstests. Diese Werte liegen nur knapp über der mittleren GH-Konzentration, die im Schlaf gemessen wurde.

Hypoglykämie scheint ein adäquater Stimulus für die GH-Ausschüttung zu sein, jedoch ist der Grad der Hypoglykämie als Schwelle für eine ausreichende GH-Antwort unbekannt. In vielen Veröffentlichungen wird ein Blutzuckerabfall von mindestens 50 % des Nüchternwerts gefordert (12, 17, 40). Da jedoch keine Korrelation zwischen dem Grad der Hypoglykämie und Höhe der GH-Antwort besteht, gelangten andere Autoren zu der Ansicht, daß nicht die absolute Konzentration des Blutzuckers das entscheidende Moment darstelle, sondern die Rate der Veränderungen des Glukosespiegels (3, 22).

All diesen Überlegungen kann man die Beweiskraft entziehen mit Beispielen aus unserem Patientenkollektiv:

Unter den Testpersonen, die sich der Insulinprovokation als Wiederholungstest unterzogen, befanden sich 24 Kinder, welche zwar einen Blutzuckerabfall von 50 % und mehr verzeichneten, jedoch keinen GH-Anstieg über 8 ng/ml erreichten. Auf der anderen Seite waren unter den 61 Probanden, die auf insulininduzierte Hypoglykämie mit einer guten GH-Sekretion antworteten, neun Fälle, welche nur einen geringen Blutzuckerabfall aufwiesen.

Eine unzureichende GH-Ausschüttung, wie wir sie immerhin in etwa 30 % der Fälle beobachteten, kann das Resultat zahlreicher, zufälliger oder systematischer Störfaktoren sein.

Unsere Untersuchungen erfolgten an einem ziemlich heterogenen Krankengut, ausnahmslos Patienten mit Minderwuchs verschiedenster Ätiologie.

Aus mehreren Veröffentlichungen ist zu entnehmen, daß sich die GH-Antworten auf Stimulation bei verschiedenen Formen des Minderwuchses nicht wesentlich von denen eines Normalkollektivs unterscheiden (28, 40, 66):

Normale GH-Freisetzung ist zu finden bei KEV mit Minderwuchs (24, 37), bei small-for-date-Kindern (19, 28, 77), bei familiärem Minderwuchs (66) und bei chromosomalen Anomalien, wie z. B. Ullrich-Turner-Syndrom (15, 66, 68, 77). Adipositas hingegen führt nach Angaben verschiedener Autoren zu einer verminderten GH-Ausschüttung auf Stimulation (3, 12, 45, 46, 47, 62).

Da unsere Untersuchungen nur an Minderwüchsigen durchgeführt wurden und wir somit keine Vergleichsmöglichkeit mit einer gesunden Kontrollgruppe besitzen, kann zu diesen Angaben hier nicht Stellung genommen werden.

Es treten jedoch auch mit dem Minderwuchs vergesellschaftete Erkrankungen auf, die mit einer verminderten GH-Antwort auf Insulin, wie auch auf andere Stimulationen, einhergehen können: Rheumatoide Arthritis in Abhängigkeit von Dosis und Dauer der Steroidtherapie (13, 20, 56, 70) und Hypothyreose vor Überführung in den euthyreoten Zustand vor der Testung.

Dem Insulintest unterzogen sich drei Kinder mit Hypothyreose. Alle drei zeigten unzureichende GH-Ausschüttung. Vorangegangen war der GH-Provokation mittels Insulin im Falle der ersten beiden Kinder je ein Treppentest, ebenfalls mit negativem Resultat. Beim dritten Kind waren vor dem Insulintest zwei weitere GH-Stimulationen durchgeführt worden, ein Treppen- und ein Ergometrietest, wiederum mit negativen Ergebnissen.

Der Insulintest war auch bei sieben Kindern mit rheumatoider Arthritis durchgeführt worden, fünf von ihnen zeigten als Höchstwert eine GH-Konzentration unter 8 ng/ml. Die verschiedenen weiteren GH-Stimulationen erbrachten mit Ausnahme zweier Ergometriebelastungen ebenfalls negative Resultate.

Diese Beobachtungen wären also mit den Literaturangaben vereinbar, doch ist das Kollektiv mit Patienten dieser Erkrankungen zu klein, um definitive Aussagen treffen zu können.

Ebenso wie unter körperlicher Belastung beeinflußt auch bei insulininduzierter Hypoglykämie der Spiegel an zirkulierenden Gonadenhormonen die GH-Antwort (21, 40, 60, 78). Unter dem Einfluß von Androgenen und Östrogenen sind bei pubertären Kindern höhere und konstantere GH-Antworten zu finden als bei jüngeren Testpersonen. Diesen Effekt wollte man sich dadurch zunutze machen, indem man Kindern, welche zunächst in einem Standardtest versagten, Sexualhormone verabreichte, wonach tatsächlich normale Reaktionen auftraten (40, 59, 78).

Da uns in dieser Untersuchung die genauen Daten des körperlichen Entwicklungsstadiums unserer Patienten zum Zeitpunkt der Durchführung der einzelnen GH-Stimulationen nicht in jedem Fall vorliegen, kann ein Vergleich zwischen präpubertären und pubertären Kindern hinsichtlich ihrer GH-Sekretion hier nicht unternommen werden. Jedoch befanden sich in unserem Patientengut von 242 Kindern ohne GH-Mangel 87 Patienten mit der Diagnose "konstitutionelle Entwicklungsverzögerung". In weiteren 50 Fällen war die Diagnose "Minderwuchs" nicht genauer klassifiziert worden, doch wiesen die Kinder keine sonstigen Krankheiten auf, die mit Minderwuchs einhergehen können. Durch die Einbeziehung einer so hohen Anzahl von Spätentwicklern mit niedrigeren Blutspiegeln an Gonadenhormonen als normale Altersgenossen kann also eine erhöhte Rate an Versagern im Insulintest, wie auch bei anderen Stimulationen, eine Erklärung finden.

Einige unserer Probanden wiesen bereits vor der Insulinbelastung hohe Nüchternkonzentrationen an GH auf und erreichten keinen weiteren Anstieg mehr oder sogar einen Abfall.

Solche paradoxen GH-Anstiege sind nach Kaplan (40) nicht charakteristisch für eine bestimmte Form der Wachstumsstörung und treten auch nicht bei jüngeren oder hyperaktiven Kindern in einem höheren Maße auf, sondern können Folge von Aufregung oder vorangegangenen Aktivitäten sein. Während Insulin-Stimulation ist bei diesen Kindern die hypothalamo-hypophysäre Achse für erneute GH-Sekretion refraktär (11, 39).

Die insulininduzierte Hypoglykämie stellt zweifellos eine sehr wirksame GH-Provokationsmethode dar. Doch auch die Nachteile des Tests dürfen nicht übersehen werden.

Im Gegensatz zur GH-Bestimmung im Schlaf, welche nach unseren Ergebnissen die gleiche Trefferquote hinsichtlich positiver Resultate bietet, sind im Insulintest eine ganze Reihe von Blutabnahmen in 20-minütigem Abstand notwendig, was für das Kind eine größere Belastung darstellt und auch insgesamt mehr Aufwand erfordert. Die durch Insulin ausgelöste Hypoglykämie birgt ein ernstes Komplikationsrisiko, so daß intensive Überwachung des Kindes während des Tests notwendig ist.

5.5. GH-Provokation durch Arginin

Die Meinungen über die Stimulierung der GH-Sekretion durch Arginin sind widersprüchlich. Die einen betrachten Insulin- und Arginintest hinsichtlich der Verlässlichkeit für gleichwertig (23, 37, 44, 46, 52), andere glauben, daß die Argininprovokation weniger häufig zu einer positiven GH-Antwort führt (4, 17, 56).

Nach unseren Ergebnissen antworteten bei den Doppeltests nur vier von insgesamt 11 Patienten mit GH-Werten über 8 ng/ml. In Verwendung als Wiederholungstest führte die Arginin-Stimulierung in 10 von 24 Fällen zu einem positiven Resultat, das entspricht 42 %.

Auch lagen die Mittelwerte der durch Arginin ausgelösten GH-Sekretionen unter den Werten der Insulin- und Schlaf-tests.

Sehr überraschend erscheint die außerordentlich niedrige Trefferquote des Arginin-Tests, welche wider Erwarten sogar noch unter denen der Treppen- und Ergometriebelastung liegen.

Es fällt auf, daß der Arginin-Test sehr häufig in Kombination mit einer Insulinprovokation durchgeführt worden war:

In den meisten Fällen sollte mit dem Arginintest eine Minderantwort auf insulininduzierte Hypoglykämie diagnostisch weiterverfolgt werden. Betrachtet man nun Insulin als einen der stärksten Sekretionsreize zur GH-Ausschüttung aus der Hypophyse, so ist denkbar, daß es einem schwächeren Stimulationsmittel wie Arginin nur in seltenen Fällen gelingt, das unzureichende Ergebnis eines vorangegangenen Insulintests zu widerlegen. Die sehr häufige Kombination des Arginintests mit einem negativen Insulintest und die damit induzierte erhöhte Versagerrate der Argininprovokation könnte also einen wesentlichen Beitrag zum vergleichsweise schlechten Abschneiden dieses Tests liefern.

In etwa 40 % der Fälle, in denen sowohl Insulin-, als auch Argininprovokation durchgeführt worden war, stimmen die Ergebnisse beider Tests nicht überein:

Die Patienten versagten in einem von beiden Tests, zeigten aber im anderen gute GH-Anstiege. Diese Beobachtung unterstützt die Meinung verschiedener Autoren, wonach die beiden Stimuli auf verschiedenen Wegen wirken (40, 51, 56, 64) und die hypothalamo - hypophysäre Achse bei diesen Kindern für einen der beiden Stimuli nicht sensitiv ist.

Die Gründe, die allgemein zu einem Versagen im Arginintest führen können, sind vielfältig und zum Großteil mit den beim Insulintest aufgeführten Möglichkeiten identisch. Eine entscheidende Rolle spielt wiederum Alter und Sexualreife der Probanden. Die GH-Antworten sind bei älteren Kindern, die sich bereits in der Pubertät befinden, höher als bei jungen Patienten (52, 59, 75). Auf die große Anzahl der Spätentwickler, die sich in unserem Kollektiv befanden, wurde an mehreren Stellen dieser Arbeit hingewiesen.

Wegen der von uns beobachteten niedrigen Effektivität des Arginintests, der noch dazu genauso viel Aufwand erfordert wie Insulinprovokation, sollte man anderen, zuverlässigeren Stimulationsmethoden den Vorzug geben.

5.6. GH-Provokation durch Clonidin

Clonidin, ein alpha-adrenerge Rezeptoren stimulierendes Medikament findet breite klinische Verwendung als Antihypertensivum. Seine stimulierende Wirkung auf die Wachstumshormonsekretion der Hypophyse entdeckte Gil-Ad im Jahre 1975 (26).

An unserer Klinik war der Clonidintest 38 mal in Kombination mit einer GH-Bestimmung im Schlaf durchgeführt worden. Ferner liegen die Ergebnisse weiterer 38 GH-Provokationen durch Clonidin ohne Kombination mit einer anderen Methode vor.

Insgesamt konnte bei 55 Kindern nach Clonidinverabreichung ein GH-Spiegel über 8 ng/ml gemessen werden, das entspricht einer Quote von 72 %. Dieses Ergebnis übertrifft die beim Schlaf- und Insulintest festgestellten Resultate von 68 % bzw. 67 %.

Auch der durchschnittliche GH-Höchstwert war bei Clonidin am höchsten.

Es zeigt sich also, daß der Clonidintest die effektivste aller abgehandelten GH-Stimulationsmethoden darstellt: Er erzielt die höchste Trefferquote hinsichtlich positiver Resultate und bewirkt quantitativ die größte Hormonausschüttung. Mehrere Autoren berichteten von gleichen Beobachtungen (26, 45, 69).

Bei den Kindern, die auf Clonidinverabreichung mit einem GH-Anstieg reagierten, stellte sich der Wachstumshormongipfel in der überwiegenden Anzahl der Fälle nach 30 bis 60 Minuten ein. Sieben von 76 Kindern zeigten den höchsten Wachstumshormonwert in der letzten Blutprobe, welche 120 Minuten nach Clonidin-Einnahme abgenommen wurde. Deshalb wäre es denkbar, daß in einer kleinen Anzahl von Fällen eine sich verzögert einstellende GH-Ausschüttung unentdeckt bleibt wegen der zeitlichen Begrenzung des Tests auf zwei Stunden.

In einer Konzentration von $0,75 \mu\text{g}/\text{m}^2$ Körperoberfläche führte Clonidin zu einem mittleren Blutdruckabfall von systolisch 18 mm Hg und diastolisch 10 mm Hg. Eine Beziehung zwischen der Höhe des Blutdruckabfalls und dem Ausmaß der GH-Veränderungen besteht offensichtlich nicht: Es traten Patienten auf, die nur einen minimalen Blutdruckabfall, aber gute GH-Sekretion zeigten.

Die Wirkung des Clonidins als GH-Freisetzung stimulieren des Agens beruht wahrscheinlich auf einer Aktivierung zentraler alpha-adrenerger Rezeptoren (43, 45, 54). Anolen und Mitarbeiter (2) konnten den Effekt Clonidins auf die GH-Sekretion auch nachweisen, trotz Entleerung von Noradrenalin-Reserven und trotz Blockade der Synthese dieses Katecholamins. Blockade zentraler noradrenerger Rezeptoren hingegen supprimiert die Wirkung Clonidins.

Da nach Verabreichung des Clonidins weder die Streßhormone Prolaktin und Cortisol, noch der Blutzucker signifikante Änderungen aufwiesen, ist damit die Hypothese ausgeschlossen, daß der Wachstumshormonanstieg einen Nebeneffekt von Streß und Hypoglykämie darstellt (43, 61, 69).

Da Clonidin in der von uns verwendeten Dosierung nur zu einem relativ geringen Blutdruckabfall führte, waren auch kaum Nebenwirkungen zu beobachten.

Vereinzelte trat ein Gefühl von Schläfrigkeit auf. Der Clonidintest stellt also eine höchst effektive Methode zur Überprüfung der Sekretionsfähigkeit der Hypophyse dar. Da er hinsichtlich Trefferquote und nachgewiesener Hormonmenge offensichtlich dem Insulintest überlegen ist, andererseits kaum Nebenwirkungen zeigt, sollte dieser neueren Stimulationsmethode der Vorzug gegeben werden, wenn ein vermuteter GH-Mangel verifiziert werden soll.

Bei einzelnen Kindern steigt jedoch trotz adäquater Stimulierung des hypothalamo-hypophysären Systems der GH-Gehalt des Serums nur geringgradig an, so daß man von einem partiellen Wachstumshormonmangel spricht (11). Die Freisetzung von Hormonen aus dem Hypophysenvorderlappen erfolgt durch spezifische Neurohormone aus hypothalamischen Zentren. Inzwischen gibt es Beobachtungen über einen Ausfall dieses GRF (Growth hormone releasing factor). Es läßt sich also im Einzelfall mit insuffizienter GH-Sekretion nicht ausschließen, daß höhere, die Hypophysenfunktion steuernde Zentren gestört sind (55).

6. ZUSAMMENFASSUNG

Sämtliche Testkombinationen wurden, um einen systematischen Fehler durch einfaches Zusammenzählen positiver und negativer Resultate jedes einzelnen Tests zu vermeiden, nach dem Zeitabstand zwischen den jeweiligen GH-Stimulationen unterteilt in gleichzeitig durchgeführte Testkombinationen und Wiederholungstests:

Gleichzeitig durchgeführte Doppeltests bei Kindern ohne GH-Mangel:

- Körperliche Belastung in Form von Treppensteigen erbrachte bei sieben von 28 Kindern einen GH-Anstieg über 6 ng/ml, im Durchschnitt war nach Belastung ein GH-Wert von 3,51 ng/ml gemessen worden.
- Körperliche Belastung auf dem Ergometer bewirkte bei vier von fünf Kindern einen GH-Anstieg über 6 ng/ml.
- Durch GH-Bestimmung im Schlaf konnte bei 66 von 97 Patienten ein GH-Wert über 6 ng/ml nachgewiesen werden, durchschnittlich wurde ein Spiegel von 10,76 ng/ml gemessen.
- GH-Provokation durch Insulin bewirkte bei 42 von 57 Patienten einen Hormonanstieg über 8 ng/ml, der mittlere Höchstwert betrug 12,06 ng/ml.
- GH-Provokation durch Arginin erzielte bei vier von elf Patienten eine GH-Ausschüttung über 8 ng/ml, im Mittel wurde ein Maximalwert von 8,01 ng/ml erreicht.
- GH-Provokation durch Clonidin löste bei 55 von 76 Probanden eine GH-Freisetzung über 8 ng/ml aus, im Mittel konnte bei allen Tests ein Maximalwert von 12,96 ng/ml nachgewiesen werden.

Wiederholungstest bei Kindern ohne GH-Mangel:

- Im Treppentest wiesen 14 von 32 Kindern ein positives Resultat auf, im Mittel war ein GH-Anstieg auf 7,65 ng/ml erzielt worden.
- Im Ergometrietest erreichten 18 von 34 Probanden einen GH-Spiegel über 6 ng/ml, im Durchschnitt erreichten alle getesteten Kinder einen GH-Wert von 7,96 ng/ml.
- GH-Bestimmung im Schlaf konnte bei 21 von 31 Kindern einen Hormonwert über 6 ng/ml nachweisen, im Mittel wurde bei diesen 31 Testpersonen ein Spiegel von 9,5 ng/ml gemessen.
- GH-Provokation durch Insulin bewirkte bei 61 von 91 Kindern einen Hormonanstieg über 8 ng/ml, der mittlere Maximalwert aller Insulin-Wiederholungstests betrug 10,83 ng/ml.
- GH-Provokation durch Arginininfusion löste bei 10 von 24 Kindern einen GH-Anstieg über 8 ng/ml aus und erzielte einen durchschnittlichen GH-Höchstwert von 8,01 ng/ml.

GH-Stimulierungen bei Kindern mit GH-Mangel erbrachten in sämtlichen Fällen und bei allen Kombinationen GH-Werte unter 2 ng/ml.

Der Treppentest ist sehr einfach durchzuführen und birgt keinerlei Komplikationsrisiken. Wegen seiner hohen Versagerquote ist er jedoch nur als Kurztest zur orientierenden Prüfung der hypophysären STH-Reserven geeignet, besonders für die ambulante Diagnostik.

Belastung auf dem Fahrradergometer bietet gegenüber dem Treppentest den Vorteil, daß Leistung hier kontrollierter erbracht werden kann. Er ist dem Treppentest hinsichtlich Trefferquote überlegen und kann wegen seiner einfachen Durchführbarkeit als Screeningverfahren ambulant zum Ausschluß eines GH-Mangels eingesetzt werden.

Die GH-Bestimmung im Schlaf erfordert wenig Aufwand und ermöglicht es, in einem hohen Prozentsatz der Fälle mit einer einzigen Blutprobe einen GH-Mangel auszuschließen. Die Trefferquote hinsichtlich positiver Ergebnisse steht denen der effektivsten GH-Stimulationsmittel, Insulin und Clonidin, nur in geringem Maß nach. Im Gegensatz zu diesen GH-Provokationsmethoden beinhaltet der Schlaftest jedoch keine Komplikationsrisiken für das Kind.

GH-Provokation durch Insulin bewirkt nach unseren Ergebnissen in etwa 70 % der Fälle einen ausreichenden GH-Anstieg. Die Höhe der GH-Sekretion korreliert nicht mit dem Ausmaß der Hypoglykämie. Der Test erfordert jedoch wegen Komplikationsrisiken der Hypoglykämie eine intensive Überwachung.

Arginininfusion als Provokationsmittel für die GH-Sekretion wies nach unseren Ergebnissen die höchste Versagerquote auf. Dieser Umstand könnte mit der Tatsache zusammenhängen, daß der Arginintest sehr oft im Anschluß an einen negativen Insulintest durchgeführt worden war, und daß damit für einen schwächeren Sekretionsreiz wie Arginin eine höhere Versagerrate bereits induziert war.

Der Clonidintest stellt die effektivste aller GH-Stimulationsmethoden dar. Er erzielte die höchste Quote positiver Ergebnisse und quantitativ die höchsten Hormonspiegel.

In der von uns verwendeten Dosierung führte Clonidin nur zu einem leichten Blutdruckabfall. Entsprechend selten kam es zu Nebenwirkungen. Die ausgeschüttete Hormonmenge korrelierte nicht mit dem Ausmaß des Blutdruckabfalls. Insgesamt stellt dieser Test eine wertvolle Bereicherung der diagnostischen Möglichkeiten zum Ausschluß eines GH-Mangels dar.

Aus diesen Ergebnissen läßt sich folgender Schluß ziehen:

Um einen Wachstumshormonmangel auszuschließen, genügt bereits ein einziger Test, vor allem wenn eine Provokationsmethode mit möglichst hoher Trefferquote verwendet wird, wie z. B. der Clonidin-, Insulin- oder Schlaftest. Wird eines dieser drei genannten Stimulationsmittel gleich zu Anfang der Diagnostik eingesetzt, so läßt sich auch der Untersuchungsaufwand und die Belastung für das Kind durch unter Umständen notwendige, wiederholte Testungen so gering wie möglich halten.

Zeigt ein minderwüchsiger Patient einen ungenügenden GH-Anstieg auf eine weniger effektive Provokationsmethode, so empfiehlt es sich als nächsten diagnostischen Schritt den Clonidin-, Insulin- oder Schlaftest zu versuchen, bzw. eine Kombination von diesen. Dadurch gelingt es in einem sehr hohen Prozentsatz, einen Wachstumshormonmangel auszuschließen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Alford, F. P., Baker, H. W. G., Burger, H. G.,
de Kretser, D. M., Hudson, B., Johns, M. W.,
Masterton, J. P., Patel, Y. C., Rennie, G. C.:

Temporal patterns of integrated plasma hormon levels
during sleep and wakefulness. I. Thyroid stimulating
hormone, growth hormone and cortisol.
J. Clin. Endocr. 37, 841 (1973)

2. Anden, N. E., Corrodi, H., Fuxe, K., Hökfelt, B.,
Hökfelt, T., Rydin, C., Svensson, T.:

Evidence for a central noradrenaline receptor stimula-
tion by clonidine.
Life Sciences 9, 513 (1970)

3. Bell, J. P., Donald, R. A., Espiner, E. A.:

Pituitary response to insulin induced hypoglycemia
in obese subjects before and after fasting.
J. Clin. Endocr. 31, 546 (1970)

4. Best, J., Catt, K. J., Burger H. G.:

Non specificity of arginine infusion as a test for growth
hormone secretion.
Lancet II, 124 (1968)

5. Buckler, J. M. H.:

Exercise as a screening test for growth hormone release.
Acta endocr. 69, 219 (1972)

6. Buckler, J. M. H.:

Plasma growth hormone response to exercise as a diagnostic aid.

Arch. Dis. Childh. 48, 565 (1973)

7. Buckler, J. M. H.:

Spontaneous variations in serum growth hormone levels.

Acta endocr. 65, 342 (1970)

8. Butenandt, O., Grisar, Th., Hager, C.:

Ausschlußdiagnostik einer defizienten Wachstumshormonsekretion in der kinderärztlichen Praxis.

Klin. Pädiat. 190, 460 (1978)

9. Butenandt, O.:

In: The exercise test for growth hormone secretion.

Evaluation of growth hormone secretion.

Z. Laron und O. Butenandt (Ed)

S. Karger, Basel S. 53 (1983)

10. Butenandt, O.:

Growth hormone deficiency and growth hormone therapy in Ullrich-Turner-syndrome.

Klin. Wochenschr. 58, 99 (1980)

11. Partieller Wachstumshormonmangel: Endogener Wachstumshormongehalt und Wirkung von exogen zugeführten humanem Wachstumshormon.

Klin. Wochenschr. 50, 266 (1973)

12. Croughs, W., Schopman, W., Tiddens, H. A.:

Plasma growth hormone response to insulin induced hypoglycemia.

Helv. Pediat. Acta 23, 464 (1968)

13. Daly, J. R., Glass, D.:

Corticosteroid and growth hormone response to hypoglycemia in patients on long-term treatment with corticotrophin.

Lancet I, 476 (1971)

14. Dement, W., Kleitman, N.:

Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming.

Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 9, 673 (1957)

15. Donaldson, C. L., Wegienka, L. C., Miller, D., Forsham, P. H.:

Growth hormone studies in Turners syndrome.

J. Clin. Endocr. 28, 383 (1968)

16. Eastman, C. J., Lazarus, L.:

Growth hormone release during sleep in growth retarded children.

Arch. Dis. Childh. 48, 502 (1973)

17. Eddy, R. L., Gilliland, P. F., Ibarra, J. D., Mc. Murry, J. F. Thompson, J. Q.:

Human Growth hormone release.

Comparison of provocative test procedures.

Amer. J. Med. 56, 179 (1974)

18. Finkelstein, J. W., Roffwarg, H. P., Boyar, R. M.,
Kream, J., Hellman, L.:

Age related change in the twenty-four-hour spontaneous
secretion of growth hormone.

J. clin Endocr. 35, 665 (1972)

19. Foley, T. P. Jr., Thompson, R. G., Shaw, M.,
Baghdassarian, A., Nissley, S. P., Blizzard, R. M.:

Growth responses to human growth hormone in patients
with intrauterine growth retardation.

J. Pediat. 84, 635 (1974)

20. Frautz, A. G., Rabkin, M. T.:

Human growth hormone: Clinical measurement response to
hypoglycemia and suppression by corticosteroids.

New. Eng. J. Med. 271, 1375 (1964)

21. Frasier, S. D., Hilburn, J. M., Smith, F. G.:

Effect of adolescence on the serum growth hormone res-
ponse to hypoglycemia.

J. Pediat. 77, 465 (1970)

22. Frasier S. D.:

The serum growth hormone response to hypoglycemia in
dwarfism.

J. Pediat. 71, 625 (1967)

23. Frisch, H., Waldhäusl, W., Rath, F.:

Diagnostische Verwertbarkeit der Insulin-, Arginin- und
Glucagonbelastung für die Feststellung eines Wachstums-
hormonmangels bei minderwüchsigen Kindern.

Pädiatrie und Pädiologie 7, 162 (1972)

24. Frohmann, L. A., Aceto, T. Jr., Mc Gillivray, M. H.:

Studies of growth hormone secretion in children:
normal, hypopituitary and constitutionally delayed.
J. Clin. Endocr. 27, 1409 (1967)

25. Geisen, K., Meder, R.:

Effekt von Wärme auf das Wachstumshormon bei Menschen.
Z. Kinderheilkunde 106, 308 (1969)

26. Gil-Ad, I., Topper, E., Laron, Z.:

Oral clonidine as a growth hormone stimulation test.
Lancet II, 278 (1979)

27. Glick, S. M., Roth, J., Lonergan, E. T.:

Survival of endogeneous human growth hormone in plasma.
J. Clin. Endocr. 24, 501 (1964)

28. Gotlin, R. W., Mace, J. W., Silver, H. K.:

Raised nyctohemeral (night and day) growth hormone levels in conditions with primordial short stature.
Lancet I, 626 (1971)

29. Greenwood, F. C., Landon, J.:

Growth hormone secretion in response to stress in man.
Nature (Lond.) 210, 540 (1966)

30. Hansen, A. P.:

The effect of adrenergic receptor blockade on the exercise-induced serum growth hormone rise in normals and juvenile diabetics.

J. Clin. Endocr. 33, 807 (1971)

31. Helge, H., Weber, B., Quabbe, H. J.:

Growth hormone release and venepuncture.

Lancet I, 204 (1969)

32. Henrichs, I., Illig, R., Hecker, A.:

Wachstumshormonkonzentration während des ersten tiefen Nachtschlafes (EEG-Stadien D und E) bei 20 Kindern mit normalem Wachstum.

Helv. Pediat Acta 26, 649 (1971)

33. Honda, Y., Takahashi, K., Takahashi, S., Azumi, K., Irie, M., Sakuma, M., Tsushima, T., Shizume, K.:

Growth hormone secretion during nocturnal sleep in normal subjects.

J. Clin. Endocr. 29, 20 (1969)

34. Hubble, D.:

Diagnosis of hypopituitarism in childhood.

Arch. Dis. Childh. 42, 228 (1967)

35. Hunter, W. M., Wolfsdorf, T., Farquar, J. W., Rigal, W. M.:

Screening tests for growth hormone deficiency in dwarfism.
Lancet II, 1271 (1967)

36. Illig, R., Stahl, M., Henrichs, I., Hecker, A.:

Growth hormone release during slow wave sleep. Comparison with insulin and arginine provocation in children with small stature.

Helv. Paed. Acta 26, 665 (1971)

37. Josefsberg, Z., Kauli, R., Keret, R., Brown, M., Bialik, O., Greenberg, D., Laron, Z.:

In: Tests for HGH secretion in childhood.

Comparison of response of growth hormone to insulin hypoglycemia and to arginine in children with constitutional short stature in different pubertal stages.

Z. Laron und O. Butenandt (Ed)

S. Karger, Basel S. 66 (1983)

38. Joss, E. E., Zuppinger, K. A., Zahnd, G. R.:

Diagnostic procedures in hypopituitary dwarfism.

I. Evaluation of growth hormone deficiency: Plasma growth hormone response to insulin induced hypoglycemia, effect of human growth hormone on nitrogen retention, insulin-tolerance-test and growth velocity.

Helv. Pediat. Acta 25, 371 (1970)

39. Joss, E. E., Zuppinger, K. A.:

The significance of intermediate plasma growth hormone levels in growth retarded children.

J. Pediat. 81, 1092 (1972)

40. Kaplan, S. L., Abrams, C. A. L., Bell, J. J., Conte, F. A., Grumbach, M. M.:

Growth and growth hormone.

I. Changes in serum level of growth hormone following hypoglycemia in 134 children with growth retardation.

Pediat. Res. 2, 43 (1968)

41. Keenan, B. S., Killmer, L. B., Sode, J.:

Growth hormone response to exercise: A test of pituitary function in children.

Pediatrics 50, 760 (1972)

42. Lacey, K. A., Hewison, A., Parkin, J. M.:

Exercise as a screening test for growth hormone deficiency in children.

Arch. Dis. Childh. 48, 508 (1973)

43. Lal, S., Tolis, G., Martin, J. B., Brown, G. M., Guyda, H.:

Effect of clonidine on growth hormone, prolactin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and thyroid-stimulating hormone in the serum of normal men.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 41, 827 (1975)

44. Laron, Z., Josefsberg, Z., Doron, M.:

Effect of L-Dopa on the secretion of plasma growth hormone in children and adolescents.

Clin. Endocrin. 2, 1 (1973)

45. Laron, Z., Topper, E., Gil-Ad, I.:

In: Oral clonidine - a simple, safe and effective test for growth hormone secretion.

Z. Laron und O. Butenandt (Ed)

S. Karger, Basel, S. 103 (1983)

46. Lucke, C., Höffken, B., Morgner, K. D.:

L-Dopa induced growth hormone secretion. Comparison with insulin tolerance test, arginine infusion and sleep induced growth hormone secretion.
Acta endocrinol. 77, 241 (1974)

47. Mace, J. W., Gotlin, R. W., Beck, P.:

Sleep related human growth hormone release: a test of physiologic growth hormone secretion in children.
J. Clin. Endocr. 34, 339 (1972)

48. Mace, J. W., Gotlin, R. W., Sassin, J. F., Parker D. C., Rossman, L. G.:

Usefulness of post-sleep human growth hormone release as a test of physiologic growth hormone secretion.
J. Clin. Endocr. 31, 225 (1970)

49. Martin, L. G., Clark, J. W., Connor, T. B.:

Growth hormone secretion enhanced by androgens.
J. Clin. Endocr. 28, 425 (1968)

50. Meder, R., Geisen, K.:

Untersuchungen zur wärmeinduzierten STH-Sekretion beim Menschen.
Z. Kinderheilkunde 108, 297 (1970)

51. Merimee, T. J., Lillicarp, D. A., Rabinowitz, D.:

Effect of arginine on serum levels on human growth hormone.
Lancet II, 668 (1965)

52. Merimee, T. J., Rabinowitz, D., Riggs, L., Burgess, J. A., Rimoin, D. L., Mc Kusick, V. A.:

Plasma growth hormone after arginine infusion.
New. Engl. J. Med. 276, 434 (1967)

53. Merimee, T. J., Fineberg, S. E.:

Studies of sex based variations of human growth hormone secretion.
J. Clin. Endocr. 33, 896 (1971)

54. Milner, R. D. G.:

Comparison of the intravenous insulin and oral clonidine tolerance tests for growth hormone secretion.
Arch. Dis. Childh. 56, 852 (1981)

55. Morgner, K. D., Stendel, A. Beisenherz, W., Hermann, J., Kley, H. K., Kruskemper, H. L., v. z. Mühlen, A. Zeidler, U.:

Minderwuchs infolge Mangels an TRH und GRF.
Dtsch. Med. Wschr. 98, 539 (1973)

56. Nakagawa, K., Horinchi, Y., Mashimo, K.:

Responses of plasma growth hormone and corticosteroids to insulin and arginine with or without prior administration of dexamethasone.
J. Clin. Endocr. 29, 35 (1969)

57. Parker, D. C., Rossman, L. G.:

Human growth hormone release: nonsuppression by acute hyperglycemia.
J. Clin. Endocr. 32, 65 (1971)

58. Parker, D. C., Sassin, J. F., Mace, J. W., Gotlin, R. W. Rossman, L. G.:

Human growth hormone release during sleep:
electroencephalographic correlation.
J. Clin. Endocrin. 29, 871 (1969)

59. Parker, M. L., Hammond, J. M., Daughaday, W. H.:

The arginine provokative test: an aid in the diagnosis of hyposomatotropism.
J. Clin. Endocr. 27, 1129 (1967)

60. Penny, R. Blizzard, R. M.:

The possible influence of puberty on the release of growth hormone in three males with apparent isolated growth hormone deficiency.
J. Clin. Endocr. 34, 82 (1972)

61. Pombo, M., Casto-Gago, M., Heath, H., Tojo, R., Ferrandez, A.:

Stimulation of growth hormone by oral clonidine
Pediat.Res. 15, 87 (1981)

62. Quabbe, H. J., Helge, H., Kubicki, S.:

Nocturnal growth hormone secretion: correlation with sleeping-EEG in adults and pattern in children and adolescents with non pituitary dwarfism, overgrowth and obesity.
Acta Endocr. 67, 767 (1971)

63. Quabbe, H. J., Schilling, E., Helge, H.:

Pattern of growth hormone secretion during a 24 hour fast in normal adults.

J. Clin. Endocr. 26, 1173 (1966)

64. Raiti, S., Davis, W. T., Blizzard, R. M.:

A comparison of the effects on insulin hypoglycemia and arginine infusion on release of human growth hormone.

Lancet II, 1182 (1967)

65. Refetoff, S., Sönksen, P. H.:

Disappearance rate of endogenous and exogenous human growth hormone in man.

J. Clin. Endocr. 30, 386 (1970)

66. Root, A. W., Rosenfield, R. L., Bongiovanni, A. M., Eberlein, W. R.:

The plasma growth hormone response to insulin-induced hypoglycemia in children with retardation of growth.

Pediatrics 39, 844 (1967)

67. Roth, J., Glick, S. M., Yalow, R. S., Berson, S. A.:

Hypoglycemia: a potent stimulus to secretion of growth hormone.

Science 140, 987 (1968)

68. Ruvalcaba, R. H. A., Thuline, H. C., Kelly, V. C.:

Plasma growth hormone in patients with chromosomal anomalies.

Arch. Dis. Childh. 46, 307 (1972)

69. Satti, R., Galluzzi, F. Becherucci, P., Seminara, S., Calzolari, S., Innocenti, S., La Canza, C.:

Oral clonidine: an effective provocative test of growth hormone release.

Helv. Paediat. Acta 36, 527 (1981)

70. Sanger, L.:

Klinische Verlaufsuntersuchungen der Wachstumsretardierung von Kindern mit rheumatoider Arthritis und Still-Syndrom.

Mschr. Kinderheilk. 122, 331 (1974)

71. Sassin, J. F., Parker, D. C., Mace, J. W., Gotlin, R. W., Johnson, L. C., Rossman, L. G.:

Human growth hormone release: relation to slow wave sleep and sleep-waking cycles.

Science 165, 513 (1969)

72. Schnure, J. J., Raskin, P., Lipman, L. R.:

Growth hormone secretion during sleep: impairment in glucose tolerance and non suppressibility by hyperglycemia.

J. Clin. Endocr. 33, 234 (1971)

73. Schonberg, D. K., Puttkamer, C., Klemm, W., Gupta, D., Bierich, J. R.:

Kurz- und Kombinationstests zur Prufung hormonaler Insuffizienz bei minderwuchsigem Kindern.

Mschr. Kinderheilk. 123, 331 (1975)

74. Schröder, K. E., Pfeiffer, E. T.:

Kurzdauernde Muskellarbeit als Stimulationstest der
STH-Sekretion.

Münch. med. Wschr. 115, 454 (1973)

75. Sperling, M., Kenny, F., Drash, A.:

Arginine induced growth hormone response in children:
effect of age and puberty.

J. Pediat. 77, 462 (1970)

76. Stahnke, N., Wiebel, J., Willig, R. P., Blunck, W.:

Screening-Tests zum Ausschluß eines Wachstumshormon-
mangels.

Mschr. Kinderheilk. 123, 335 (1975)

77. Stimmler, L., Brown, G. A.:

Growth hormone secretion provoked by insulin-induced
hypoglycemia in children of short stature.

Arch. Dis. Childh. 42, 232 (1967)

78. Tze, W. J., Guyda, H. J., Hoy, P.:

Provocative tests for growth hormone release.

J. Pediat. 88, 565 (1976)

79. Underwood, L. E., Azumi, K., Viona, S. J., van Wyk,
J. J.:

Growth hormone levels during sleep in normal and
growth hormone deficient children.

Pediatrics 48, 946 (1971)

80. Zahnd, G. R., Nadeau, A., von Mühlendahl, K. E.:

Effect of corticotrophin on plasma levels of human growth hormone.

Lancet II, 1278 (1969)

81. Zir, L. M., Smith, R. A., Parker, D. C.:

Human growth hormone release in sleep: effect of daytime exercise.

J. Clin. Endocrin. 32, 662 (1971)

Lebenslauf

Name: Christine Maria Oswald
Geburtsname: Bayerl
Geburtsdag: 28. November 1956
Geburtsort: Straubing
Staatsangehörigkeit: deutsch
Glaubensbekenntnis: römisch-katholisch
Wohnort: 8440 Straubing, Ludwig-Thoma-Str. 49
Familienstand: verheiratet
Eltern: Richard Bayerl
und Hedwig Bayerl, geb. Pölsterl
Ehemann: Josef Oswald
Schulbildung: 1963 bis 1968 Volksschule Altenbuch,
Landkreis Dingolfing-Landau
1968 bis 1977 Anton Bruckner Gymnasium
Straubing
Erwerb der allgemeinen Hochschulreife
am 24.06.1977
Studium: Immatrikulation an der Universität München
zum Sommersemester 1978.
Studium der Medizin.
Ab Sommersemester 1983 bis einschließlich
Wintersemester 1984/85 Immatrikulation an
der Technischen Universität München.
Beendigung des Studiums mit Ablegen der
Ärztlichen Prüfung am 23.4.1985
Erteilung der Approbation als Ärztin
am 30.4.1985
Promotion: 1981 Beginn einer Dissertation mit dem
Titel „Ausschluß eines Wachstumshormon-
mangels durch Doppeltests" unter der
Leitung von Prof. Dr. O. Butenandt am
Dr. von Hauner'schen Kinderspital der
Universität München.
1985 Fertigstellung der Arbeit.

Straubing, den 25.5.1985

